





Table des matières des volumes antérieurs.

1905, Vol. XIV. — J. VON FUJITANI, Ueber den Einfluss verschiedener Substanzen auf die künstliche Magenverdauung, p. 1. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione di alcune sostanze diuretiche sulla sintesi dell'acido ippurico, p. 39. — M. VEJUX-TYRODE and LOUIS NELSON, The Action of the active Principle of Jamaica Dogwood, p. 53. — PITINI ANDREA, Ricerche farmacologiche sugli ammino-chetoni, p. 75. — J. DE VOS et M. KOCHMANN, De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales, donné en injection intraveineuse, disparaît du sang (1 graphique), p. 81. — ALLYRE CHASSEVANT et MARCEL GARNIER, Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés), p. 93. — J. F. HEYMANS, La vaccination antituberculeuse, p. 171. — PITINI ANDREA, Influenza della sostanze emolitiche sulla glicogenesi epatica, p. 177. — G. D. SPINEANU, Recherches expérimentales sur l'action dynamique de la thermodyne (4 graphiques), p. 181. — HENRI WELSCH, Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée, p. 197. — HENRI WELSCH, Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aiguë, p. 211. — TOMOTARO ISHIZAKA, Pharmakologische Wirkungen der Usninsäure, p. 267. — F. A. FODERA, Encore sur la désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 273. — GILBERTO MEI GENTILUCCI, Alcuni dati sulla tossicità della morfina e del permanganato di potassio nei conigli e nei cani, p. 289. — GILBERTO MEI GENTILUCCI, Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 303. — MAX SEIGE, Die physikalischen Verhältnisse bei der Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten (3 Figuren und 2 Kurven), p. 309. — RICHARD MATZEL, Zur Pharmakologie der ätherischen Oele, p. 331. — I. FUJITANI, Beiträge zur Chemie und Pharmakologie der Ginsengwurzel (1 Tafel), p. 355. — J. F. HEYMANS, Sur la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf (1 planche), p. 375. — PITINI ANDREA, Influenza delle sostanze emolitiche sulle funzioni ureogenetica ed antitossica del fegato, p. 387. — MARTIN KOCHMANN, Experimentelle Lysolvergiftung, p. 401. — P. SCHÜRHOFF, Zur Pharmakologie der Jodverbindungen (1 Fig.), p. 429. — C. BACHEM, Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion (2 Kurven), p. 437. — E. GILSON, Les principes purgatifs de la Rhubarbe de Chine (1 fig.), p. 455. — L. DE BUSSCHER, Toujours sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 505.

1905, Vol. XV. — J. F. HEYMANS et M. KOCHMANN, Carl Binz (avec portrait), p. 1. — KAKOWSKI, Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz (4 Tafeln), p. 21. — N. USCHINSKY, Ueber die Einführung hypertoniischer Lösungen ins Blut, p. 141. — F. A. FODERA, Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti, p. 151. — L. CAMUS et E. GLEY, Comparaison entre l'action hématolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (*Arctomys Marmota*), p. 159. — F. A. FODERA, Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 171. — HELMUTH PETERS, Ueber Jodipin-Resorption, p. 189. — EDGAR ZUNZ, Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle, p. 203. — A. JODLBAUER und H. SALVENDI, Ueber die Wirkungen von Akridin, p. 223. — GEORG JOANNOVICS, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose, p. 241. — G. HAENEN, De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique, p. 255. — A. JODLBAUER und G. BUSCK, Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln, p. 263. — H. KIONKA, Zur Kenntnis des Baldrians (1 Tafel), p. 279. — E. ROST, Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure (2 Kurven), p. 291. — M. IDE, Composés arsénicaux en présence d'albuminoides, p. 333. — C. J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG, Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare, p. 339. — R. LÉPINE et BOULUD, Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang, p. 359. — H. DRESER, Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff (1 Figur), p. 365. — ERICH HARNACK und J. LAIBLE, Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers, p. 371. — A. HEFFTER, Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus, p. 399. — HANS MEYER, Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung, p. 419. — PIERO GIACOSA, Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio, p. 427. — H. DRESER, Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen (2 Tafeln), p. 437. — M. KOCHMANN, Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (6 Kurven), p. 443. — G. MANSFELD, Inanition und Narkose, p. 467. — A. R. CUSHNY, On the Action of Calycanthine, p. 487.

1906, Vol. XVI. — OTMAR G. KESSEL, Ueber die Wirkung von Scopolaminen mit verschiedenem optischen Verhalten, p. 1. — JULIUS KOSSA, Phlorhizin-Diabetes des Geflügels, p. 33. — L. CAMUS, Etude physiologique du sulfate d'hordénine (50 gra-

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg;
C. Binz, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris;
L. Brieger, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres;
J. Denys, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau;
Th. R. Fraser, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin;
E. Gley, Paris; **F. Henrijean**, Liège; **J. F. Heymans**, Gand;
H. Kionka, Iéna; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres;
R. Lépine, Lyon; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne;
J. Pohl, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. Tappeiner**,
Munich.

VOLUME XIX

avec 1 planche, 10 figures et 53 graphiques.



BRUXELLES

H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS

O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1909.

7751
ST
V. 9

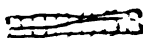
18-1-1919

MAISON I. VANDERPOORTEN, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.



Table des matières du vol. XIX.

- HANS KÖGEL : Über das pharmakologische Verhalten der Methylmorphimethine, p. 5.
- R. H. KAHN : Das Delphocurarin (Heyl), (10 fig.), p. 57.
- J. DEROUAUX : Nouvelles recherches sur l'action physiologique de l'éther sulfurique (6 fig.), p. 63.
- G. B. VALERI : Ricerche farmacologiche su alcuni composti di guaia-colo, p. 97.
- G. ÉTIENNE : Étude comparative de l'action physiologique de divers dérivés et préparations de la digitale (7 fig.), p. 119.
- K. LHOTÁK VON LHOTA : Über den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Strophantins (Thoms) und Cocaini hydrochlorici, p. 155.
- L. SABBATANI : Lo zucchero come correttivo dal punto di vista fisico-chimico (3 fig.), p. 165.
- MAURICE VEJUX TYRODE : The General Action of Thiosinamin, p. 195.
- KANDO JAMADA und A. JODLBAUER : Ueber das Resorptionsvermögen der Haut für Anilinfarbstoffe mit und ohne Anwendung des elektrischen Stroms (Iontophorese) und über Iontophorese im Allgemeinen, p. 215.
- T. KUNDO und JODLBAUER : Ueber die Wirkung des Lichtes auf Glukose und ihre Sensibilisierbarkeit durch fluoreszierende Stoffe, p. 229.
- G. MULS : Contribution à l'étude de l'influence de la phloridzine sur les éliminations urinaires et spécialement sur celle du chlorure de sodium chez le chien et le lapin, p. 239.
- E. IMPENS : Ueber Isopral, p. 301.
- G. B. VALERI : Se la bile modifichi l'azione purgativa dell' aloe e del calomelano, p. 311.
- JAMES A. GUNN : Differences between the Blood-vessels of the Frog and the Blood-vessels of Mammals in their Reaction to certain Alkaloids (1 fig.), p. 319.
- MARTIN KOCHMANN : Zur Wirkung der Digitaliskörper auf den N. Vagus (1 Kurve), p. 327.



114781

- J. F. HEYMANS : Tuberculation et vaccination antituberculeuse du bétail des laitiers de Gand, p. 337.
- G. HIRATA : Ueber die Einwirkung des Arsens auf das Pankreas von Meerschweinchen (2 fig.), p. 371.
- R. BRUYNOGHE : Contribution à l'étude de l'anaphylaxie, p. 393.
- G. B. VALERI : Azione della fosforescenza sui preparati al bromuro d'argento in rapporto alla tossicologia del fosforo (6 fig.), p. 435.
- ALBERT MARIQUE : Des modifications du sang chez le cobaye sous l'influence de la toxine diphtérique et du sérum antidiphtérique, p. 449.
- WACLAW & MATHILDE DE BIEHLER : Influence du chauffage du corps sur l'hémolyse, p. 497.

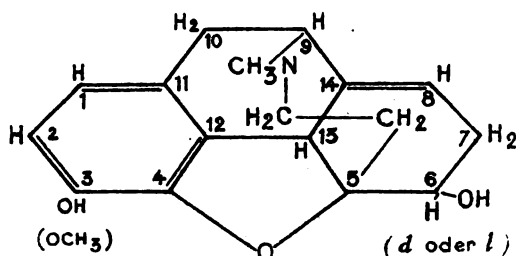
Über das pharmakologische Verhalten der Methylmorphimethine

VON

Dr HANS KÖGEL.

Auf Grund ihrer neuesten Untersuchungen haben KNORR und HÖRLEIN (1) vor kurzem für *Morphin* bzw. *Kodein* (Morphinmethyläther) folgende Formel aufgestellt, die allen experimentell ermittelten Tatsachen zwanglos gerecht wird :

Formel I.



Noch nicht ganz sicher in dieser « Brückenringformel » des Morphins ist lediglich die Lage der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 8 und 14 des Phenanthrenkerns, ebenso fehlt noch der exacte experimentelle Nachweis, dass der Stickstoff der Seitenkette am Kohlenstoffatom 9 haftet, da bis jetzt nur die Angliederung des Stickstoffs an der Brücke des Phenanthrenkerns, also an einem der beiden Kohlenstoffatome 9 oder 10 erwiesen ist (2). Doch sprechen eine Anzahl gewichtiger

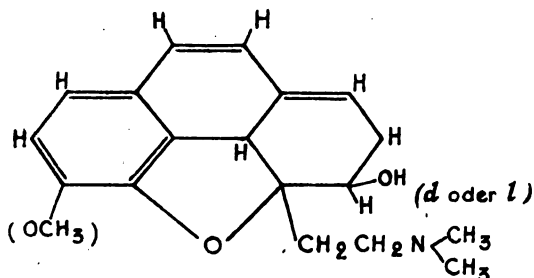
(1) Ber. d. chem. Ges. 40, 3341, 1907.

(2) KNORR und HÖRLEIN : Ber. 40. 2042. 1907.

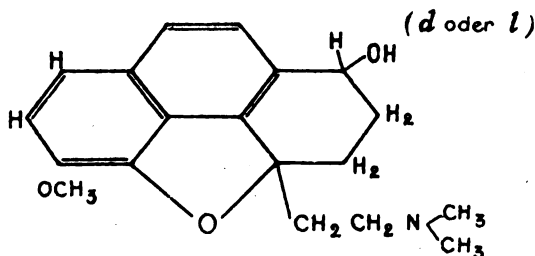
deckten Methode durch Erwärmen mit einer weingeistigen Kaliumhydroxydlösung in 2 neue Isomere, das β - und δ -Methylmorphimethin umlagern. Ein fünftes und sechstes Methylmorphimethin die ϵ - und ζ -Isomeren gewannen KNORR und HÖRLEIN durch Aufspaltung des Pseudokodein- und Allopseudokodein-jodmethyلاتes⁽¹⁾. Diese beiden Basen lassen sich durch alkoholisches Kali nicht umlagern.

Was nun die Art der Isomerie dieser 6 Methinbasen anbelangt, so ist dieselbe den obigen beiden Formeln entsprechend, teils Struktur-, teils Stereo-isomerie. Sie findet in den folgenden Formeln ihren Ausdruck.

Formel III (α - und γ -Methylmorphimethin).



Formel IV (ϵ und ζ -Methylmorphimethin).

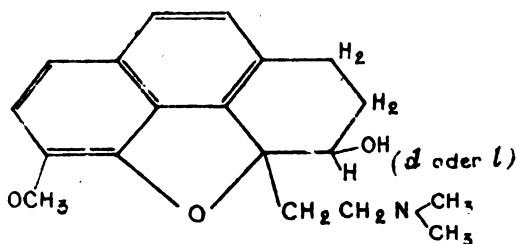


Die Umwandlung von α - in β - und von γ - in δ -Methylmorphimethin erklären KNORR und HÖRLEIN⁽²⁾ aus der Verschiebung der Doppelbindung von $\Delta 8.14$ nach $\Delta 14.13$ unter Übergang des chinoïden Systems in ein wahres Naphthalinderivat. Dem β - und δ -Methylmorphimethin kommen nach dieser Anschauung die folgenden Formeln zu :

(1) Ber. 39, 4012, 1906.

Ber. 40, 3844, 1907.

(2) Ber. 40, 3347, Fussnote 2.

Formel V (β - und δ -Methylmorphimethin).

In der folgenden tabellarischen Übersicht (Tabelle I) finden sich die physikalischen Konstanten der sechs Methylmorphimethine und einiger ihrer Derivate wiedergegeben :

TABELLE I.

	Schmp. $[\alpha]_D$	Jodmethyrate Schmp. $[\alpha]_D$	Chlorhydrate.
α -Methylmorphimethin (Hesse, Grimaux).	119° — 214°	245° — 112°	In Alkohol leicht löslich. Kristallisiert aus Wasser in Nadeln Schmp. 103°, Wasserfrei 186°.
β -Methylmorphimethin (Knorr).	134° + 438°	300° + 233°	Prismen aus Alkohol Schmp. ca 270°, in Wasser leicht löslich.
γ -Methylmorphimethin (Schryver u. Lees).	166° + 65°	265° + 35	Nadeln aus Wasser Schmp. unscharf gegen 200°.
δ -Methylmorphimethin (Knorr u. Hawthorne).	113° + 284°	283° + 155°	Nadel aus Wasser Schmp. über 100° unter Schäumen u. dann bei ca 260°.
ϵ -Methylmorphimethin (Knorr u. Hörlein), (lässt sich nicht mit al- koholischen Kali iso- merisieren).	130° — 120°	195-200° — 112°	Würfel aus Aceon Schmp. ca 150°. In Wasser und Al- kohol leicht löslich.
ζ -Methylmorphimethin (Knorr und Hörlein, Grimme), (lässt sich ebenfalls nicht isome- risieren).	Öl — 178°	ca 180° — 148°	Noch nicht dargestellt.

In dieser Tabelle sind die physikalischen Eigenschaften der *Hydrochlorate* etwas ausführlicher wiedergegeben, da dieselben von Herrn Professor KNORR in liebenswürdiger Weise zu einer vergleichenden pharmakologischen Untersuchung zur Verfügung gestellt wurden.

Herr Professor KIONKA forderte mich auf, diese Arbeit, « über das pharmakologische Verhalten der Methylmorphimethine » zu übernehmen.

Am genauesten untersuchten wir das am leichtesten zugängliche α -Methylmorphimethin, doch wurden auch mit den seltneren Isoneren genügend Versuche angestellt, um ihre pharmakologische Wirkung genauer präzisieren zu können.

Bisher war bezüglich der Wirkung der Methylmorphimethine Folgendes bekannt :

DOTT und STOCKMANN⁽¹⁾ haben eine Substanz untersucht, der sie den Namen *Methokodein* beilegen. Dieses Methokodein müsste mit α -Methylmorphimethin identisch sein. Die Darstellung des Methokodeins aus Kodein ist jedoch in der Arbeit nicht angegeben, wir können darum auch nicht wissen, ob die beiden Forscher dasselbe Praeparat wie wir in Händen hatten. Sie behaupten, dass Methokodein weder Narkose noch Tetanus hervorrufe, es habe vielmehr eine Wirkung ähnlich dem Apomorphin, indem es die Muskeln lähme. Jedoch habe es nicht dessen emetische Wirkung. Im Urin trete ein grünes Oxydationsprodukt auf. Sie behaupten, das Methokodein und Apomorphin eine ähnliche Constitution haben.

Ferner wurden im Jahre 1894 die physiologischen Eigenschaften des α - und β -Methylmorphimethins von HEINZ untersucht⁽²⁾ und mit dem Verhalten des Morphins und Kodeins verglichen. « Das α -Methylmorphimethin besitzt lokal geringe Reizwirkungen; resorptiv führt es zu Krämpfen, Herzverlangsamung, später Herzschwäche, Atemstillstand und Tod. Mit der Wirkung des Morphins und Kodeins hat die α -Methylmorphimethinwirkung nur sehr wenig Übereinstimmendes. Es fehlt 1. die schmerzstillende und schlafmachende Wirkung des Morphins und Kodeins, 2. die pupillenverengernde Wirkung. Mit Morphin gemeinsam ist die lähmende Wirkung auf das Atemcentrum; während aber Morphin auf Blutdruck und Herz in selbst grossen Dosen nicht schädigend wirkt, setzt α -Methylmorphimethin den Blutdruck wie die Herztätigkeit herab. Das β -Methylmorphimethin hat analoge, nur quantitativ geringere Wirkungen. Die Dosen sind ungefähr die doppelten wie bei α -Methylmorphimethin. »

(1) *Report of the pharmacology of morphine and its derivatives*. Brit. med. Journ. 1890, p. 189. Ref. Schmidt Jahrb. Bd. 229.

(2) *Ber. d. chem. Ges.* 27, 215. S. 1150.

Dann wurde das α -Methylmorphimethin schon einmal im Jahre 1905 im hiesigen Institute von Prof. KIONKA verglichen mit dem aus dem Aethanoldimethylamin synthetisch durch Geheimrat KNORR hergestellten Methylmorpholaether dieser Base (1): Damals zeigte sich das salzsaure Salz des Methylmorphimethins reizlos. « Es lähmt zuerst die Atmung, während die anderen Körperfunktionen noch erhalten bleiben. Die Atemzüge werden nach kleinen Dosen tiefer, was den schädigenden Einfluss auf die Atmung übercompensiert. Der Dimethylaminoäthyläther des Methylmorphols zeigte diese Wirkung der Vertiefung des einzelnen Atemzuges nicht. »

Diese Versuche mit den Methylmorphimethinen wurden weiter fortgesetzt und zwar am Frosch und an Warmblütern: am Kaninchen und Hund.

Versuche am Frosch.

Es wurden Frösche in wässrige Lösungen des salzsauren α -Methylmorphimethins gebracht. Wir lösten

0,025 g.

0,05 »

0,1 »

0,25 »

0,5 »

in je 500 ccm Wasser und setzten die Frösche in diese Lösungen. Der Frosch, der in die Lösung 0,1 auf 500 gesetzt war, atmete nach 8 Minuten längere Zeit schlecht und langsam, auch schien er ebenso wie der Frosch, der sich in der Lösung 0,25 : 500 befand, träger als die anderen Frösche zu sein. Doch wurde die Atmung bei dem ersten Frosch später wieder normal. Der Frosch, der in die Lösung 0,5 : 500 gesetzt war, zeigte keinerlei Wirkung..

Ferner wurden 1 %-10 % Lösungen unserer Präparate Fröschen in den Kehlymphsack injiziert.

SALZSAURES α -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

- 9,45. Inj. 1 ccm 1 % = 0,01.
 10,00. 1 Moment Rückenlage ertragen.
 10,05. Liegt auf dem Bauch.
 10,07. Atmung steht schon längere Zeit.
 » Bleibt in Rückenlage.
 10,25. Herzschlag sehr langsam.

(1) Ber. d. chem. Ges. 38, 553. S. 3153.

Versuch II.

- 10,54. Inj. 1 ccm 1 % = 0,01.
- 10,56. Frosch springt.
- 11,00. Sehr unruhig.
- 11,07. Moment Rückenlage ertragen.
- 11,10. Bleibt in Rückenlage. Atmung steht.
- 11,23. Vorderbeine in Tetanusstellung.
- 11,40. 25 Herzschläge in einer Minute.
- 11,42. Reflex-Ueber-Erregbarkeit.
- 12,22. Frosch beugt sich unwillkürlich.
- 12,35. Zuckungen (unwillkürlich).
- 12,36. Bauchreflex erloschen.
- 1,18. Reflexe erloschen.

Versuch III.

- 9,42. Inj. 1 ccm 1 % = 0,01.
- 9,44. Ungeschicktes Springen.
- 9,48. Moment Rückenlage ertragen. Vorderbein nicht mehr gestreckt.
- 10,02. Frosch in Rückenlage. Reflexe prompt.
- 10,07. Atmung steht seit längerer Zeit. Frosch streckt nur das linke Vorderbein aus.
- 10,51. 20 Herzschläge.
- 11,25. 24 Herzschläge.
- 12,25. Reflexe beider Beine schwächer.
24 Herzschläge.
- 12,55. Reflexe erloschen.

Versuch IV.

- 9,55. Inj. 5 ccm 1 % = 0,05.
- 10,10. Rückenlage.
- 10,20. Cornealreflex erloschen.
- 11,35. Herz schlägt sehr langsam.
- 12,00. Herz steht, Reflexe erloschen.

Bei allen vier Versuchen ertragen die Frösche nach 15-20 Min. die Rückenlage, in der sie bis zum Erlöschen der Reflexe verharen. Eine lähmende Wirkung auf die Atmung sehen wir in derselben Zeit eintreten : Die Atmung steht.

Im Versuch II, jedoch konnten wir eine Übererregbarkeit der Reflexe nach 48 Min. konstatieren, die sich bis zu unwillkürlichen Zuckungen nach etwa 1 1/2 Stdn. steigerte. In demselben Versuch steht das Vorderbein nach 25 Min. in Tetanusstellung. In allen Versuchen, wird der Herzschlag immer seltener, um schließlich ganz aufzuhören. Jedoch steht die Atmung vor dem Herzen.

Vom *Salzs.* β , γ , δ , ϵ -*Methylmorphimethin* seien folgende Versuche mitgeteilt :

SALZS. — β -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

- 4,40. Inj. 0,5 ccm 10 % = 0,05 gr.
 1,47. Reflexe ausserst schwach, Rückenlage, Atmung steht, Cornealreflex—;
 15 Herzschläge in 1 Min.
 5,15. Reflexe sehr schwach.
 6,00. Reflexe fehlen, kein Herzschlag, auf starken elektrischen Reiz noch
 Reaktion.

Versuch II.

- 4,40. Inj. 0,5 ccm. 10 % = 0,05 g.
 4,47. Atmung steht, Rückenlage, Reflexe prompt.
 4,59. 32 Herzschläge in einen Minute. Der Frosch fängt nach Freilegung
 des Herzens, wieder zu atmen an.
 5,05. Reflexe vorhanden, Atmung steht.
 5,15. Er atmet auf Reize.
 6,00. Reflexe fehlen. Ebenso Herzschlag, auf starken elektrischen Reiz
 noch Reaktion.

Versuch III.

- 11,45. Inj. 0,5 ccm. 10 % = 0,05 g.
 Zeigte noch am nächsten Tage nichts Besonderes.

Versuch IV.

- 11,05. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 g.
 11,45. Liegt platt auf dem Bauch. Atmung steht.
 1,00. Reflexe vorhanden. Herz schlägt sehr langsam.
 Nach 24 Std. : Herz schlägt langsam; Reflexe vorhanden.

Versuch V.

- 9,45. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 gr.
 10,10. Reflexe träger.
 10,40. Erträgt Rückenlage. 30 Herzschläge. Cornealreflex +.
 10,54. Atmung steht, 32 Herzschläge.
 11,15. 36 Herzschläge.
 1,20. 18 Herzschläge.
 4,45. 10 Herzschläge, Reflexe sehr träge, Cornealreflex —.
 Nach 24 Std. : 9 Herzschläge, Reflexe fehlen.

SALZS. — γ -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

- 11,45. Inj. 0,5 ccm 10 % = 0,05 g.
 4,00. Etwas Reflexübererregbar.
 Nach 24 Std. : Rückenlage Atmung steht, Herz schlägt, Reflex
 prompt.

Versuch II.

- 11,05. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 g.
 11,45. Rückenlage, Atmung steht, Reflexe prompt.
 11,55. Herz schlägt langsam.
 12,30. Tod.

Versuch III.

- 9,50. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 g.
 10,20. Erträgt Rückenlage, Atmung steht, Vorderbeine etwas krampfhaft eingezogen, Reflexe träger.
 10,50. Herz steht, Cornealreflex +; sehr träge.
 11,30. Cornealreflex -; Tod.

SALZS. — Σ -METHYLMORPHIMETHIN.**Versuch I.**

- 12,25. Inj. 0,5 ccm 10 % = 0,05 g.
 3,00. Frosch tot aufgefunden.

Versuch II.

- 11,05. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 g.
 11,10. Liegt platt auf dem Bauch.
 11,45. Rückenlage Atmung steht schon längere Zeit, Herz steht. Reflexe erloschen. Starkes Kneifen jedoch löst heftige Abwehrbewegungen aus.
 12,30. Tod.

Versuch III.

- 0,30. Inj. 5 ccm 1 % = 0,5 g.
 1,00. Frosch erträgt Rückenlage.
 1,15. Atmung steht. Reflexe träge, 16 Herzschläge in einer Min. Cornealreflex +.
 0,50. 10 Herzschläge.
 11,15. Irradiation der Reflexe.
 1,15. Tod.

SALZS. — ϵ -METHYLMORPHIMETHIN.**Versuch I.**

- 11,45. Inj. 0,5 ccm 10 % = 0,05 g.
 3,00. Etwas reflexübererregbar, ungeschicktes Umlegen auf den Rücken.
 Nach 24 Std. : Uebererregbarkeit.
 Nach 48 Std. : immer noch übererregbar.

Versuch II.

- 11,05. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 g.
 11,20. Liegt auf dem Bauch.
 11,45. Legt sich bei Rückenlage wieder um, dabei Intensionstremor, auch sonst Zittern.
 11,50. Rückenlage, Atmung steht. Herz schlägt ganz langsam, Reflexe prompt.
 12,50. Herz steht, Reflexe abgeschwächt.

Versuch III.

- 9,40. Inj. 0,5 ccm 10 % = 0,05 g.
 10,10. Reflexe träger.
 11,15. Erträgt einen Moment Rückenlage.
 6,45. Atmung steht. Vorderbeine etwas eingezogen.
 Nach 24 Stdn Vorderbeine noch eingezogen, sonst normal.

Versuch IV.

- 4,45. Inj. 1 ccm 10 % = 0,1 gr.
 5,30. Erträgt Rückenlage, Atmung steht,
 6,00. Vorderbeine krampfhaft eingezogen, 7 Herzschläge. Reflexirradiation
 6,40. 10 Herzschläge, Cornealreflex sehr schwach, Reflexirradiation.
 Nach 24 Stdn. Vorderbeine eingezogen, Tod.

Wenn wir jetzt die zuletzt besprochenen vier *Methylmorphimethine* mit α -*Methylmorphimethin* vergleichen, finden wir die gleiche Wirkung beim Frosch auf das Centralnervensystem, Atmung und Herz wie bei α -*Methylmorphimethin*. Vom β -*Methylmorphimethin* wurden die Protokolle von 5 Versuchen am Frosch mitgeteilt. Versuch III zeigt nichts Besonderes. Im Versuch I u. II zeigen die Frösche schon nach 7 Minuten Rückenlage, im Versuch IV und Versuch V erst später nach 30 und 45 Minuten. In allen Versuchen steht die Atmung vor dem Herzen. In Versuch II läßt sich die Atmung auf besonderen Reiz wieder auslösen. Das Atemcentrum war also in diesem Versuch nur in seiner Erregbarkeit herabgesetzt. Auch zeigte sich in Versuch I und Versuch II auf elektrischen Reiz noch Reaction, als schon Atmung, Reflexe und Herzschlag aufgehört hatten. Wir finden also nur β -*Methylmorphimethin* dieselbe Wirkung am Kaltblüter wie auf α -*Methylmorphimethin*, doch ist die wirksame Dosis bei weitem grösser.

Ebenso waren γ -, δ -, ϵ -*Methylmorphimethin* weniger giftig als α -*Methylmorphimethin*, am giftigsten nächst α -*Methylmorphimethin* ist β -*Methylmorphimethin*. Denn bei diesem Präparat stirbt ein Frosch nach 1 Stdn 45 Min. auf eine Dosis von 0,05 g.

Reflexübererregbarkeit zeigte sich fast immer bei ϵ -*Methylmorphimethin*. Auch bewirkten Dosen von 0,05 g. bei γ - und δ -*Methylmorphimethin* Reflexübererregbarkeit.

Tetanusstellung der vorderen Extremitäten zeigte sich bei β -*Methylmorphimethin* ebenso wie in einem Versuche bei γ -*Methylmorphimethin*.

Wollen wir kurz die gleichartigen Wirkungen unserer Präparate beim Frosch zusammenfassen: Alle 5 *Methylmorphimethine* wirken narotisch auf die Grosshirnrinde, lähmend auf das Atemcentrum und schwächen sekundär das Herz bis zum Herzstillstand. Doch stand die Atmung immer vor dem Herzen. Alle 5 *Methylmorphimethine* sind also beim Frosch vor allem Atemgifte. Daneben zeigen α -, γ -, δ -, ϵ -*Methylmorphi-*

methin Übererregbarkeit, α , γ , ϵ -*Methylmorphimethin* Tetanusstellung der vorderen Extremitäten. In Bezug auf tödliche Dosen ist ihre Reihenfolge folgende :

Salzs.	—	α -Methylmorphimethin	:	0,01-0,05 gr.
»	δ -	»		0,05 g.
»	β -	»	}	0,1 g.
»	γ -	»		
»	ϵ -	»		

DOTT und STOCKMANN haben (wie oben erwähnt) in ihrer Arbeit von *Methokodein* behauptet, dass es weder Narkose noch Tetanus hervorruft, sondern lediglich eine stark muskellähmende Wirkung ähnlich Apomorphin besitze. Eine geringe Rückenmarksdepression liege vor und die willkürlichen Muskeln würden vergiftet. Um nun die Frage zu entscheiden, ob die narkotische Wirkung und spätere Lähmung auf eine centrale Wirkung zurückzuführen sei oder auf eine periphere Muskelwirkung nach DOTT und STOCKMANN, wurden weitere Versuche mit α -*Methylmorphimethin* angestellt :

Einem Frosch wird das eine Bein « geschützt », indem durch Unterbindung die Blut- und Lymphcirkulation zu diesem aufgehoben, der Plexus ischiad. auf dieser Seite freigelegt wird; die Innervation an diesen Bein ist also normal :

Versuch I.

- 10,35. Inj. 4 ccm 0,5 % = 0,02 g.
 10,42. Frosch erträgt Rückenlage, Reflexe träge.
 10,57. Frosch macht noch Spontanbewegungen, reagiert auf Kneifen. Das linke Bein schlept nach, wird jedoch auf Kneifen eingezogen.
 11,40. Unkoordinierte Springversuche.
 12,40. Reflexe erloschen, Cornealreflexe +, Rückenlage 16 Herzschläge.
 Atmung steht.
Electrischer Reiz auf der geschützten Seite : des Nerven —,
 des Muskels schwach +,
 auf der intacten Seite : des Nerven +,
 des Muskels +.

Versuch II.

- 5,00. Inj. 2 ccm 10 % = 0,2 g.
 (Bei diesem Versuch wurde nur der Plexus ischiad. freigelegt, Gefäße nicht unterbunden.)
 5,09. Erträgt Rückenlage, Reflexe sehr schwach; reagiert auf Kneifen fast garnicht.
 5,30. Herz freigelegt, 5 Herzschläge, Atmung steht.
Electrischer Reiz beiderseits +, sowohl am Muskel wie am Nerven.

In beiden Versuchen zeigten also Muskeln wie Nerven noch nach längeren Zeit elektrische Erregbarkeit (im ersten Versuch war die elek-

trische Erregbarkeit auf der « geschützten » unvergifteten Seite nicht mehr vorhanden). Wir haben also nichts von einer muskellähmenden Wirkung des *α-Methylmorphimethin* bemerken können. Wir sahen dagegen sowohl Narkose als auch in einzelnen Versuchen Tetanus auftreten. Es liegt also die Vermutung nahe, die schon FRÄNKEL (1) ausspricht, dass DOTT und STOCKMANN ein anderes Präparat in Händen hatten als unser *Methylmorphimethin*.

Übereinstimmend mit den Resultaten von HEINZ ist nach unseren Versuchen am Frosch die lähmende Wirkung auf das Atemcentrum; doch fanden wir beim Kaltblüter eine narkotische Wirkung, während HEINZ davon nichts erwähnt. Herzstillstand trat bei uns immer *nach* dem Atemstillstand ein.

Versuche am Warmblüter.

Wir gingen nun zu Versuchen am *Warmblüter* über. Um die Giftigkeit unserer Präparate am Tier zu prüfen gaben wir Kaninchen und Hunden dieselben subcutan.

Ein *Kaninchen* von 2800 g erhielt 0,02 g. von salzs. *α-Methylmorphimethin* subcutan, ebenso erhielten Kaninchen 0,15 g und 0,5 g von salzs. *β-Methylmorphimethin* und 0,5 g von salzs. *γ-Methylmorphimethin*.

Hunde bekamen subcutane Dose von :

0,05 g	}	salzs. <i>α-Methylmorphimethin</i> .		
0,1 »				
0,3 »				
0,5 »				
von 0,1 »		salzs. <i>β-</i>	»	
0,45 »		» <i>γ-</i>	»	
0,5 »		» <i>δ-</i>	»	
0,7 »		» <i>ε-</i>	»	

Bei keinem dieser Versuche konnten wir irgend eine Veränderung der Tiere im Allgemeinzustand feststellen. Beim Hunde in Sonderheit sahen wir keine narkotische Eigenschaft der Methylmorphimethine.

Wir konnten ferner bei keinem unserer Präparate durch Prüfung am Kaninchenaugen eine *lokale Reizwirkung* feststellen.

Nachdem wir durch subcutane Injektionen beim Warmblüter keine wesentliche Wirkung unserer Präparate erzielen konnten, gaben wir Kaninchen *intravenöse Gaben* der Methylmorphimethine und erforschten das Verhalten von *Atmung* und *Blutdruck* genauer.

Unsere versuchsanordnung war folgende :

(1) FRÄNKEL : Arzneimittelsynthese S. 397. Berlin, Jul. Springer, 1907.

Das Kaninchen atmet durch eine in die Trachea eingebundene T-förmige Kanüle, an die 2 Ventile angeschlossen sind, durch welche die Ein- und Ausatemungs-luft hindurchgeht. Die Menge der ausgeatmeten Luft wird mittels einer Gasuhr gemessen, die mit dem Ausatemungsventil verbunden wird. Injiziert wurde in die Vena jugularis, in die vorher eine Kanüle eingeführt war. Der Blutdruck wurde an der Carotis gemessen und als Curve aufgezeichnet. Dabei benutzten wir den « vervielfältigten Hg-Manometer » nach FREY (1), den dieser in der Arbeit über den Mechanismus der Salz- und Wasser-Diurese genauer beschrieben hat. Der Apparat gab sehr gute Kurven.

SALZS. α -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

Männl. Kaninchen, 1600 gr. Intraven. Injekt. einer 0,1 %, 1 % und 5 % Lösung von Salzs. α Methylmorphimethin.

Zeit.	Zahl d. Atemzüge p. Min.	Atemgrösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h.	39	500	13,5	
10	54	600	11,5	
15	57	570	11,2	
20	54	580	10,5	
25	60	610	10,3	
26				Inj. 1 ccm 0,1 % = 0,0006.
27	60	900	15,0	
30	60	600	10,0	
35	60	660	11,0	
40	60	680	11,7	
45	61,5	770	12,6	
50	60	650	10,9	
55	60	740	12,5	
11 h.	60	720	12,0	
05	60	720	12,2	
06	60	700	11,7	
07				Inj. 5 ccm 0,1 % = 0,003.
08	60	700	11,7	
10	58	700	12,7	
15	58	660	11,6	

(1) Pflügers Archiv, Bonn 1906.

Zeit.	Zahl d. Atemzüge p. Min.	Atemgrösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
20	60	700	11,6	
25	61	650	10,8	
30	60	680	11,3	
35	60	720	12,0	
37	60	800	13,3	
11 h. 38				Inj. 10 ccm 0,1 % = 0,006.
39	63	600	9,5	
45	62	700	11,3	
50	60	740	12,3	
55	61	740	12,2	
12 h.	61	700	11,3	
05	63	680	11	
10	65	700	10,8	
15	63	700	11,1	
20	63	680	11,0	
25	63	740	11,6	
28	63	700	11,1	
29				Inj. 2 ccm 5 % und 5 ccm 1 % = 0,09 Dauer d. Inj. 1 Min.
30	66	600	9,1	
35	75	940	12,5	
40	74	940	12,6	
43	72	930	13	
44		600	7,2	Inj. 10 ccm 1 % = 0,06.
45	51	400	3,8	
46	36	400	11,1	Inj. 5 ccm 1 % = 0,03.
47	24	200	7,2	Inj. 3 ccm 1 % = 0,02.
48	21			Nach der Inj. Zuckungen.
49	0			
50	12			
51	0			

Tier tot.

Versuch II.

Männl. Kaninchen. 2000 gr. Intrav. Injekt. einer 1 % und 5 % Lösung von Salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Zahl d. Atemzüge p. Min.	Atem-Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h.	60	360	6,0	Inj. 1 ccm 1 % = 0,005.
25	52	320	6,1	
10	48	240	5,0	
15	46	240	5,2	
21	47	380	8,0	
22				
23	45	400	8,9	
25	43	400	9,3	
30	42	420	10,0	
35	43	400	9,3	
40	42	450	10,7	
45	41	440	10,7	
50	42	540	12,7	
55	42	580	14,3	
11 h.	37	360	9,7	Inj. 2 ccm 1 % = 0,01.
05	35	350	10,0	
10	38	360	9,5	
15	40	460	10,5	
20	41	380	9,4	
25	42	420	10,0	
30	40	520	13,0	
35	40	540	13,5	
36				
37	42	400	9,5	
40	40	540	13,5	
45	40	480	12,0	
50	40	500	12,5	
55	40	580	14,5	

Zeit.	Zahl d. Atemzüge p. Min.	Atem-Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
12 h.	41	590	14,6	
05	41	580	14,4	
10	43	560	13,0	
15	44	600	13,6	
20	48	600	12,5	
24	44	550	12,7	
25				Inj. 2,5 ccm 5 ‰ = 0,06.
26	51	400	7,8	
30	56	700	12,5	
35	51	760	14,9	
37	55,5	700	12,7	Inj. 4 ccm 5 ‰ = 0,1.
38	—	700		
40		250		
41	4			

Nach der Injektion Zuckungen, Atmung steht längere Zeit etwa 2 Min., kurz vor dem Tod des Tieres noch 4 Atemzüge.

Versuch III.

Männl. Kaninchen, 1400 g. Intraven. Injekt. einer 0,1 % 1 % und 5 % Lösung von Salzs. σ -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 05			45	250	5,5	
10	98	250	45	240	5,4	
15	94	210	46	260	5,6	
20			46	260	5,6	
25	114	230	46	260	5,6	
26						Inj. 7 ccm 0,1 % = 0,005.
27	104	240	54	400	7,4	
28				550		
30			60	350	5,8	
35	96	230	48	270	5,7	
45			45	300	6,6	
50	94	250	46	320	6,9	
55			45	320	7,1	
11 h.	94	250	45	300	6,6	
05			45	300	6,6	
10	95	240	46	400	8,7	
15			45	380	8,4	
19	94	240	47	300	6,4	
20	96	240				Inj. 1,5 ccm 1 % = 0,01.
22	93	240	42	500	11,9	
25			44	350	7,9	
30	90	250	45	300	6,5	
35			45	350	7,7	
40	88	240	47	380	8,1	
50	86	240	45	350	7,7	
12 h.	90	240	45	360	7,8	
01		240				Inj. 3 ccm 1 % = 0,02.
02	80	240	66	250	3,8	Tier nach Inj. sehr unruhig; Puls unreg.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemzüge	Bemerkungen.
12 h. 03	84	230	60	450	7,5	
05			54	350	6,5	
10	88	240	50	350	7,0	
15	86	235	48	380	7,9	
20			47	360	7,7	
25	82	240	48	390	8,2	
30			49	350	7,2	
35	84	200	50	400	8,0	
36	67	250				
37	86	225		850		Inj. 8 ccm 1 % = 0,057.
38	80	180				
39			150	350	2,33	
40			96	400	4,2	
41	77			400		Inj. 4 ccm 1 % = 0,028.
42			84	300	3,8	
43			69	250	3,6	Inj. 2,5 ccm 1 % = 0,018
44			66	350	5,3	Inj. 5 ccm 1 % = 0,036.
45	50			200		
46			36	100	2,6	
47			36			Sehr angestrengte Atmung
48			24			
49			24		3,7	
50			24			
51	66		30	600		
1 h. 02	0		34			Inj. 4 ccm 5 % = 0,143.

Temperatur des Tieres, im Rectum gemessen, bei Beginn des Versuches 36,° am Schluss 36°,3 Temperatur im Zimmer 20°.

Nach der Injektion Atmungsstillstand, Blutdruck plötzlich 0.

Versuch IV.

Weibl. Kaninchen, 2100 gr. Intraven. Injekt. einer 1 % Lösung von Salz. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
9 h. 45	62	230	90	675		
50	106	230		640		
55	102	230	70	660	10,4	
56						Inj. 2 ccm. 1 % = 0,01.
57	114	220	55	600	10,8	
10 h. 00				750		
02	101	240	75	700	9,3	
03	121	230	80	700	8,7	Inj. 4,5 ccm = 0,02.
04	94		80	700	6,7	
06	100		80	800	10,0	
10	104	240	62	850	14,0	
11	92	220	70	700	10,0	Inj. 4,5 ccm = 0,2.
15				700		
23	112	240	80	1200	12,5	
27	82	200	75	1200	15,3	Inj. 5,0 ccm = 0,025.
28	72	200	70	1100	15,7	
35				1200	17,1	
40	108	210	70	1100	15,7	
43			70	1100	15,7	Inj. 5,0 ccm = 0,025.
48	101	220	50	1000	20,0	
55	102	210	70	1400	20,0	
56						Inj. 5,0 cmm — 0,025.
57	104	210	65	1650	25,0	
11 h. 07	104		60	900	15,0	Inj. 10 ccm 1 % = 0,05.
08	58	80	4	170		
09		140				
10	0			30		

Herz schlägt noch nach dem letzten Atemzug. Blutdruck sinkt langsam auf O. Tod.

Versuch V.

Weibl. Kaninchen, 1500 gr. Intraven. Injekt. einer 1 % Lösung von Salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Zahl d. Atemz p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
6 h. 02	98	38	250	6,8	
06	97	42	250	6,3	
07		44			Inj. 5 ccm 1 % = 0,03.
08		46	300	6,5	
10	98	41	275	6,7	
15		42	320	7,5	
20	96	41	290	7,1	
21					Inj. 5 ccm 1 % = 0,033.
25	96	42	280	6,6	
30	102	45	370	8,4	
33	94	41	370	9,0	
37					Inj. 10 ccm 1 % = 0,06.
38	76	40	300	7,5	
40	82	47	400	8,5	
45	94	48	500	10,4	
46	122	46	600	13,1	Unruhe.
49		50	600	12,0	Inj. 5 ccm. 1 % = 0,03.
50	92	50	500	10,0	
55	92	51	530	10,4	
7 h. 00	93	48	510	10,7	
05	93	51	580	11,3	
07		50	500	10,0	Inj. 50 ccm 1 % = 0,06.
08	84	30	50	1,7	
09		6	10	1,7	
10	90	12	50	4,2	
15	97	16,4	70	4,4	
19	90	35,6	340	9,8	
20	88	36	550	15,2	
21		22	250	10,4	
22		2	20	10,0	Inj. 10 ccm 1 % = 0,06.

Blutdruck sinkt plötzlich auf 0. Krämpfe, noch einzelne Atemzüge; Tod.

Versuch VI.

Männl. Kaninchen, 1900 gr. Intrav. Injekt. einer 1 % Lösung von Salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem-Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 00	40,4	250	6,3	Inj. 10 ccm 1 % = 0,05.
17				
18		350		
20	50	350	7,0	
25	48	440	9,2	
30	52	500	9,6	
35	50	560	11,2	
40	51	540	10,6	
45	51	580	11,4	
50	47	460	9,8	
55	48	480	10,0	
58	48	500	10,4	
59		600		
11 h. 00		400		Inj. 10 ccm. = 0,05.
01	60	400	6,6	
05	61	580	9,5	
10	58	680	11,7	
15	60	630	10,5	
20	60	650	10,8	
30	61	600	9,8	
45	60	550	9,2	
12 h. 00	60	500	8,3	Direkt nach der Injekt. Atmung beschleunigt.
11	60	500	8,3	
22	60	500	8,3	

Versuch wird abgebrochen.

Versuch VII.

Männl. Kaninchen, 1450 gr. Intraven. Injekt. einer 1 % Lösung von Salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 00	88	250	51	200	3,6	
30	86	225	51	350	5,8	
31						Inj. 10 ccm 1 % = 0,07.
32	76	225		200		
35	89	225	64	340	5,3	
40	86	225	58	360	6,2	
45	84	220	61	300	4,7	
50	84	200	59	300	5,2	
55	84	200	55	260	4,7	
11 h. 00	84	200	57	240	4,4	
10	86		63	320	5,2	Puls klein.
20	88	190	60	350	5,8	
40	84	240	60	325	5,6	
41						Inj. 10 ccm 1 % = 0,07.
42			60	300	5,0	
43	66	190	60	400	6,6	
45			63	400	6,3	
50	76	190	59	450	8,2	
55	74	190	60	440	7,3	
12 h. 00	76	180	60	400	6,6	
05	72	180	57	380	6,6	
09			57	350	6,1	
10	44	120	39	200	5,1	Inj. 10 ccm 1 % = 0,07.
11			30	100	3,3	
12			24	50	1,7	Unruhe.
13	62	80				Unruhe.
15	75		36	200		
21	60	100	36			
25	64	100	48	150	3,1	
28	70	120	51	200	3,9	
29			51	200	3,9	Inj. 5 ccm 1 % = 0,03.
30	64	100	10			
31			3			
32			6			
33			0			Inj. 5 ccm = 0,03.
34			0			
35			5 in 20 sec.			

Blutdruck wird in langsam absteigender Kurve 12 h. 33 gleich 0. Kurz vor dem Tod des Tieres noch 6 Atemzüge, Herz schlägt noch nach dem letzten Atemzüge.

Versuch VIII.

Männl. Kaninchen, 1400 gr. Intraven. Injekt. einer 1 ‰ und 5 ‰ Lösung von Salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 56	90	160	45	300	6,6	Inj. 1 ccm 1 ‰ = 0,007.
11 h. 30	84		45	300	7,4	
31						
32	84		45	350	7,7	
35	86	180	45	350	7,7	
40	84	165	46	300	6,7	
45	84		45	360	8,0	
50	86		45	300	6,6	
55	84		46	300	6,4	
12 h. 00			45	380	8,4	
05	84	155	45	360	8,0	Inj. 4 ccm 1 ‰ = 0,03.
06			45	400	8,8	
07	84	150	45	200	4,4	
10	84		46	360	8,0	
20	84		45	300	6,6	
30	84		45	340	7,5	
31				300	8	
32	80	135	35	400	8,8	
35	88		45	270	6,0	
40	86		46	360	7,7	
45	82	190	45	400	8,8	Inj. 5 ccm 5 ‰ = 0,18.
50	86	190	46	330	7,2	
55	86		45	400	8,8	
57			45	400	8,8	
58		} 3-4	30			
1 h. 00	0					

Temperatur des Tieres, im Rectum gemessen, war bei Beginn des Versuches 36°.4 am Schluss desselben 34°.7. Die Zimmertemperatur war 24°.

Während der Injektion Atmungsstillstand, Streckkrämpfe. Blutdruck = 0. Noch 4 Atemzüge während der nächsten 2 Min.

Fassen wir die Wirkungen auf die Atmung nach den Resultaten der obigen 8 Kaninchenversuche mit *salzs α-Methylmorphimethin* zusammen; zunächst in der Tabelle II in welcher die Dosen in Milligrammen, die mittleren Frequenz-, Grössenvolumen und Einzelvolumenänderungen nach den einzelnen Dosen in Procenten ausgedrückt sind.

TABELLE II.

Versuch.	Dosen in mg.	Frequenz d. Atmung.		Grössenvolumen.		Einzelvolumen.	
		Abnahme %	Zunahme %	Abnahme %	Zunahme %	Abnahme %	Zunahme %
Nach Einzelgaben.							
I.	0,6	0			16		14
I.	3	0			16		14
II.	5	16,7			66		96
III.	5	0			36		38,2
VIII.	7	0			10		—
IV.	10	0			0		0
II.		16,6			77		120
III.		0			44		42
IV.	20	0			14		25
V.	30		5		20		15
VI.	50		19,5		100		66
VII.	70		17		75		52,5
I.	90		20		37		10
Nach wiederholten Gaben.							
	bis						
III.	30	0			44		42
IV.		0			55		100
VIII.		0			30		14,1
	bis						
I.	80		20		37		19,5
II.			6,2		125		115
V.			25		120		88
VI.			30		140		76
VII.			17		125		94

Wir gaben also vom salzs. *α -Methylmorphimethin* intravenöse Dosen von 0,6 mg bis 90 mg. Die *Atmung* wurde folgendermassen beeinflusst:

Die *Frequenz* der Atmung wurde bei Dosen von 0,6 bis 20 mg. vermindert oder nicht beeinflusst (bei 5 und 10 mg. bis 16,6 % vermindert). Bei Dosen von 30 mg. an steigend wurde die Frequenz vermehrt und zwar bis zu 19,5 % bei 50 mg.

Die *Atemgrösse* wurde in allen Versuchen erhöht und zwar bei 50 mg. bis 100 %, nach mehrmaligen Dosen von 30-80 mg bis 140 %. Eine Verminderung der Atemgrösse sahen wir erst bei höheren, bereits schwer toxischen Dosen.

Daraus folgt, dass wir *in allen Versuchen eine Vertiefung des einzelnen Atemzuges* erhielten. Auch nach der Dosis von 0,6 mg. zeigte sich bereits eine Vertiefung von 14 %. In Versuch IV, der später nach höheren Gaben eine Vertiefung des einzelnen Atemzuges zeigte, fehlte eine solche Wirkung auf die Atmung nach der Dosis von 10 mg. Doch zeigte sich nach derselben Dosis im Versuch II eine Vertiefung des einzelnen Atemzuges von 120 %. Es war eben in diesem Versuch mit der Grössenvolumenzunahme eine Frequenzabnahme verbunden und so erfolgte eine verstärkte Vertiefung des einzelnen Atemzuges. Noch hervorzuheben ist, dass die Dosis von 90 mg. am Schluss des Versuches I noch keine toxische Wirkung zeigte, sondern ein ähnliches Resultat lieferte wie die Gabe von 30 mg. am Anfang des Versuchs. Das negative Ergebnis auf die Vertiefung der Atmung in dem Versuch VIII, bei den wir nur eine geringe Vertiefung des einzelnen Atemzuges erzielten, ist wohl aus der hohen Temperatur von 24° an diesem heissen Julitage erklärlich.

Höhere und tötliche Gaben von mehr als 90 mg. und mehrmals *wiederholte* Gaben von 50 bis 70 mg. wirken auf Frequenz der Atmung und Atemgrösse schwächend, indem beide erheblich sinken. (Solche Gaben von 50 bis 70 mg sind *einmalig* gegeben nicht toxisch, wie wir oben gesehen haben.) Es resultiert durch die bedeutende Grössenvolumenabnahme in diesen Fällen eine Verflachung der Atmung. In zwei weiteren Versuchen an Kaninchen, injicierten wir die Dosen 0,147 g und 0,16 g noch war die Dauer der Injektionen in beiden Versuchen eine verschiedene. Bei dem ersten Versuch wurde 0,147 g von salzs. *α -Methylmorphimethin* in kurzer Zeit eingespritzt. Die Atmung stand eine Min. lang, klonische Zuckungen traten auf und kurz vor dem Tod atmete das Tier noch 6 mal. Als wir dann in dem anderen Versuch die Dosis 0,16 g in der Dauer von 4 Min. injicierten, sahen wir beim Beginn der Injektion ein kurzes Ansteigen von 30 auf 36 Atemzüge in der Min. und dann ein stetiges langsames Absinken der Frequenz der Atmung auf 30, 24, 12, 5 Atemzüge in der Min. Danach trat am Schluss der Injektion Atemstillstand ein, Zuckungen traten auf und kurz vor dem Exitus noch 6 Atemzüge.

Auch in den anderen Versuchen I bis VIII haben wir nach hohen Gaben diesen Atmungstypus feststellen können : Entweder plötzlicher Atmungstillstand, oder langsames Sinken der Atmungsleistung je nach der Dauer der Injektion. Doch in fast allen Versuchen traten noch kurz vor dem Tod 5-6 Atemzüge auf, nachdem die Atmung längere Zeit aufgehört hatte. Der plötzliche Atemstillstand wird hervorgerufen bei schneller Injektion von grossen Dosen ; das langsame Sinken der Atmung wird verursacht durch wiederholte kleinere Dosen und bei langsamer Injektion von grossen Dosen. Es sind *tötlich* die einmaligen Dosen von 0,1 g und darüber, wiederholte Injektionen von 0,06 g an wirken schliesslich auch tödlich. In dem Versuch III wurde während 16 Min. 0,282 g pro Kg. injiziert, bis der Tod eintrat.

Über das *Verhalten der Zirculation* nach tödlichen Gaben geben unsre Kurven Auskunft. In den Versuchen IV und V sinkt nach den Dosen von 0,05 g und 0,09 g am Schluss der Versuche der Blutdruck langsam auf 0. In der Atemcurve sind dann noch Atemzüge registriert, jedoch schlug das Herz noch nach dem letzten Atemzug. In den Versuchen V und VIII sinkt der Blutdruck auf 0, und dann sind noch einzelne Atemzüge beobachtet. In Versuch III sinkt der Blutdruck mit steigenden Dosen, nach der letzten Injektion plötzlich auf 0. Wir finden also in allen Versuchen ein Sinken des Blutdrucks auf 0, *bevor* die Atmung stand. Doch in 2 Versuchen *schlägt das Herz noch nach dem letzten Atemzug*. Wir haben somit beim Kaninchen das gleiche Resultat wie beim Frosch : *Die Tätigkeit der Atmung hört vor der des Herzens auf*.

Durch kleinere Dosen von α -Methylmorphimethin wird die Circulation wenig beeinflusst. Wir finden im Versuch VIII fast gar keine Einwirkung auf Blutdruck und Puls.

Aus einer Zusammenfassung aller Blutdruckversuche geht hervor, dass Dosen bis 10 mg immer eine augenblickliche Steigerung des *Blutdrucks* hervorrufen bis um 20 mm Hg, doch sinkt derselbe bald wieder zur früheren Höhe ab. Dosen von 20 mg bewirken Schwankungen im Blutdruck, bald ein Sinken, bald ein Steigen desselben. Gegen Ende des Versuchs III, nachdem mehrere Injektionen *ausgeführt* sind, tritt ein Sinken des Blutdrucks ein und zwar nach 57 mg. Jedoch zeigen einmalige Injektionen bis zu 70 mg in Versuch VII keine bedeutende Blutdruckerniedrigung. Der Blutdruck erholt sich immer wieder schnell. Der *Puls* wird ebenfalls wenig beeinflusst. Die Herzelevationen werden nach 20 mg in Versuch III unregelmässig und kleiner als vorher, doch bleiben sie in der Frequenz unverändert, auch erholen sie sich bald. Die Frequenz der Herztätigkeit wird in Versuch IV auf 140 Pulse in der Min. reduziert, die einzelnen Elevationen werden jedoch kräftiger und bleiben regelmässig. Nach hohen Einzelgaben und am Schluss der Versuche wird ein bedeutenderes Sinken der Pulsfrequenz beobachtet.

Alles in allem wird die Circulation nach einmaligen Gaben von salzs. *x-Methylmorphimethin* wenig beeinflusst. (Von 0,6 bis 70 mg.)

Die *Temperatur*, im Rectum an einem eingebundenen Thermometer gemessen, sank im Laufe des Versuches III von 36°9 bis auf 36°3. Im Versuch VII fanden wir jedoch eine Abnahme der Temperatur von 36°8 auf 34°7.

Von Salzs. β , γ , δ , ϵ -*Methylmorphimethin* seien folgende Kaninchenversuche, bei denen die Versuchsanordnung die gleiche war wie bei salzs. *x-Methylmorphimethin*, mitgeteilt :

SALZS. β -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

Männl. Kaninchen, 1700 g. Intraven. Injekt. einer 10 % Lösung salzs. β -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Zahl d. Atemzüge p. Min.	Atem- grösse p. Min.	Grösse eines Atemzüge	Bemerkungen.
10 h. 05	106	40	350	8,4	
08					Inj. 0,5 ccm. = 0,03.
09	104	44	400	9,1	
12	102	48	400	8,3	
14	102	46	350	7,9	
15	102	44	300	6,8	Inj. 1 ccm. = 0,06.
16	104	64	400	6,2	
20	104	50	420	8,5	
25	106	49	500	10,2	
30	104	47	500	10,7	
35	104	50	480	9,6	
40	100	54	580	10,7	
44	100	55	530	9,8	
45		56			Inj. 1 ccm. = 0,06.
46	100		500		
49	50	49	480	9,8	Blutdruck plötzlich 50.
50	82	52	500	9,6	
51	92	60	600	10,0	

Zeit.	Blutdr. mm.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 55	92	56	560	10,0	
59	94	56	600	11,4	
11 h.	92	56	600	11,4	Inj. 1,5 ccm. = 0,1.
01	94	28	400	14,3	Unruhe d. Tieres.
02	110	36	200	5,5	Unruhe.
05	100	43	260	8,4	
10	100	48	460	9,6	
15	100	57	600	10,5	
20	98	60	700	11,5	
22	94	64	700	11,0	
23	99	60	700	11,6	Inj. 1,5 ccm. = 0,1.
24	36		300		
25	0				

Nach der Injektion von 0,1 g. treten Krämpfe auf, die Atmung steht bald, das Herz schlägt noch längere Zeit.

Versuch II.

Weibl. Kaninchen, 2250 g. Intraven. Injekt. einer 1 % und 10 % Lösung von salzs. β -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
1 h. 40	107	250	45	390	8,4	Inj. 2,5 ccm. = 0,014.
50	107	250	42		9,7	
51	97	230				
52	109	230	39	450	11,8	
55			44	400	8,8	
2 h.			45	400	8,8	Inj. 5 ccm. = 0,023.
04	97	230	48	450	9,4	
05	99	230	48	400	8,3	
10	93	200		400		
11	125	220	48	400	8,3	
15	102	230	48	460	9,7	
20	103	230	48	400	8,3	
22	87	200	48	450	9,4	
23	81	200		450		
24	69	230	48	500	10,4	
25	65		44	300	6,8	Inj. 1 ccm. 10 % = 0,045. Nach der Inj. Schwankungen im Blutdruck.
26	45			300	6,8	
30	45	190	44	290	6,4	
34	54	200	48	200	4,2	
37	55	160	42	100	2,4	
38	51	150				
39	49		45	100	2,2	
40	59	140	45	200	4,4	
44	65	120	45			

Versuch wird abgebrochen.

Versuch III.

Weibliches Kaninchen, 1550 g. Intraven. Injekt. einer 1 % und 3 % Lösung von salzs. β -Methylmorphimethin.

Zeit.	Atem-Grosse p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
5 h.	350	40	9,5	Inj. 1 ccm. 3 % = 0,02.
19	300	40	3,5	
20	400	36	11,1	
25	350	39	9,0	
30	360	40	9,0	
31	500	40	12,5	Inj. 5 ccm. 1 % = 0,033. Unruhe.
32	400		10,0	
33	100	32		
34				
35	200	36	5,5	
40	240	36	6,6	Inj. 3 ccm. 3 % = 0,06.
45	190	39	5,0	
55	280	40	7,0	
6 h.	340	40	8,5	
05	225	40	5,6	
04	200	40	5,0	
10				
15	320	40	8,0	
20	220	37	6,0	
25	180	40	5,5	

Versuch wird abgebrochen.

SALZS. γ -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

Männl. Kaninchen, 1600 g. Intraven. Injekt. einer 1 % und 10 % Lösung von Salzs. γ -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Ateniz. p. Min	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
11 h.	128	150	40	280	7,3	Inj. 2 ccm. = 0,0125. Schwankungen im Blut- druck.
05			36	300	8,4	
06				200		
07	112	170	40	300	3,7	
08	133	160	39		3,9	
10			38	150	3,9	
15	132	140	41	200	5,0	
20	130	190	40	270	6,8	
25			39	260	6,8	
30			40	225	5,6	
35			37	210	5,6	Inj. 2 ccm. 1 % = 0,0125. Schwankungen im Blut- druck.
36	133	140	40	200	5,0	
37				200		
38	124	160	40	200	5,0	
39	132	150	36	200	5,5	
45			36	220	6,1	
50	128	140	38	280	7,4	
55			39	260	6,8	
58	132	140	36	200	5,5	
59	126 136		40	300	7,5	Inj. 3 ccm. 1 % = 0,019.
12 h.	120	140		350	8,7	
01			40	200	5,0	
05	126	170	42	260	6,2	
10			40	300	7,5	

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz p. Min	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz	Bemerkungen.
12 h. 20	128	170	40	300	7,5	
30	116	140	40	260	6,5	
35	126	160	40	360	9,0	Puls klein.
40			37	260	7,0	
43	128	160	40	300	7,5	
40	124	160	40	400	10,0	Inj. 10 % einige Tropfen.
45	126		40	200	5,0	
50			40	230	5,6	
55	124		40	230	5,6	
59	122		40	200	5,0	
1 h.	130					Inj. 1 ccm. 10 % = 0,062.
01	124	140	40	100	2,5	
02	82		40	300	7,5	
03	78	100		200		
04	78		38	100		
05				100		
06					2,8	Inj. 1,5 ccm. 1 % = 0,031.
09			40	200	5,0	
10	100	150		100	2,5	Inj. 1,5 ccm. = 0,031.
11	104		40	—		
12	114		40	100		
13	128		40	—	1,5	

Versuch wird abgebrochen.

Versuch II.

Männl. Kaninchen, 2300 g. Intraven. Injekt. einer 2 % und 10 % Lösung von salzs. γ -Methylmorphimethin.

Zeit.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem-Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
11 h.	38	320	8,0	
15	36	400	11,1	
16	38	100	2,6	Inj. 1,5 ccm. 2 % = 0,013.
17	38	300	7,9	
20	37	460	12,4	
30	37	320	8,6	
35	38	320	8,4	
40	37	320	8,6	
45	36	280	7,6	
50	36	250	6,9	
55	36	300	8,4	
56	36	400	11,1	Inj. 2 ccm 2 % = 0,017.
57	32	300	9,4	
12 h.	34	260	7,6	
05	35	300	8,6	
15	36	350	9,7	
22	36	200	5,5	
23	36	600	8,4	Inj. 3 ccm 2 % = 0,026.
24	32		9,4	
30	38	310	7,9	
40	36	400	11,1	
45	36	310	8,6	
54	36	200	5,5	Inj. 1 ccm 10 % = 0,044.
55	32	250	7,8	Puls etwa 150.
1 h. 06	36	400	11,1	
07				Inj. 2 ccm 10 % = 0,087.

Nach d. Inj. Unruhe d. Tieres, 1 h. 07 Krämpfe, Atmung steht.

1 h. 08 Kein Herzschlag mehr. Cornealreflex—

1 h. 10 Noch 2-3 Atemzüge, Tier tot,

SALZS. β -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

Männl. Kaninchen, 1400 g. Injekt. einer 1 % Lösung von salzs. β -Methylmorphimethin.

Zeit.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem-Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
12 h.	36	260	6,8	
05	36	200	5,5	
06		200	5,5	Inj. 2 ccm. = 0,014.
10	36	250	6,9	
15	36	300	8,3	
25	34	250	7,4	
30	36	240	6,6	
31	36	300	8,3	
32				Inj. 5 ccm. = 0,036.
33	6			

Nach der Injektion Stillstand der Atmung, Zuckungen, Aufhören des Herzschlages. Dann noch 6 Atemzüge. Tod.

Versuch II.

Männl. Kaninchen 1850 g. Intraven. Injekt. einer 1 % Lösung von Salzs. δ -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemzüge	Bemerkungen.
10 h. 55	108	240	32	460	15,1	
11 h. 01			32	400	12,5	
02			32	500	15,6	Inj. 3 ccm. = 0,017.
03			32	500	15,6	
09	105	240	32	430	13,5	
10			32	350	10,9	Inj. 3 ccm = 0,017.
11	60	120	32	300	9,4	
13	108	230	32	300	9,4	
20	108	230	32	460	14,4	
25			32	480	15,0	
11 h. 30			32	500	16,0	
40	110	240	34	620	19,5	
50	99	230	34	700	20,5	
55	102	230	36	900	25,0	
56	106	230	34			Inj. 4 ccm. = 0,036.
57			4			
58	20	Puls unregelm.	14			
59	0		20			

Nach der Injektion Krämpfe, Atmung steht längere Zeit, dann ein Atemzug, 4, 14 Atemzüge in der Min., vorher Herzstillstand.

SALZS. ϵ -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

Männl. Kaninchen, 1450 g. Intraven. Injekt. einer 1 % und 10 % Lösung von salzs. ϵ -Methylmorphimethin.

Zeit.	Zahl d. Atemzüge p. Min.	Atemgrösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
11 h. 30	44	500	11,3	Inj. 2 ccm. = 0,014.
40		500	11,3	
41	48	600	12,4	
50	44	600	13,6	
12 h.	45	600	12,7	Inj. 3 ccm. = 0,021.
05	44	700	15,7	
15	44	620	14,1	
16		600	13,6	
17	52	500	9,9	Cornealreflex +
25	47	740	15,7	
30	48	740	15,4	
35	48	750	15,8	
40	44	700	15,9	Inj. 4 ccm. = 0,028.
41	44	400	9,1	
12 h. 50	47	700	15,9	Inj. 1 ccm. 10 % = 0,0714.
59	44	600	13,6	
1 h.	44	600	13,6	
01		200	4,7	
02	52	700	13,3	Inj. 2 ccm. 10 % = 0,143.
09	50	690	13,8	
11	48	650		
12		600	12,5	
13	48	900	18,5	Inj. 2 ccm. 10 % = 0,143.
20	52	710	13,4	
21		500		
22	44	600	13,6	
23	48	800	16,7	Inj. 5 ccm. 1 % = 0,035.
24		600	12,5	
27	46	740	16,1	
28		700	15,2	
29	48	700	14,6	Inj. 4 ccm. 1 % = 0,029.

Versuch wird abgebrochen.

Versuch II.

Männl. Kaninchen, 2200 g. Intraven. Injekt. einer 2 % und 10 % Lösung von salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
11 h.	120	250	40	630	15,9	
21	120	230	40	700	15,5	Inj. 2 ccm 2 % = 0,016.
22	134	280		600		
23	128	280	40	800	20,0	
30	108	230	42	800	19,0	
35			42	750	18,4	
39	114	250	44	760	17,3	
40	120	260	44	850	19,1	Inj. 1 ccm 10 % = 0,046.
41	120			550	12,5	
50	110	240	44	800	18,2	
55	110	230	44	650	14,7	
58	106	230	44	720	16,3	
59	112	230	44	750	17,1	Inj. 2 ccm 10 % = 0,09.
12 h.	90	200		650		Nach d. Inj. Zuckungen.
	32					
01	98	140	28	400	14,3	
02	90		36	600	16,6	
05	106	200	36	600	16,6	
10	100	210	40	650	16,2	
15	102	240	44	700	18,1	
20	104	230	40	725	18,1	
25			40	700	17,5	
30			40	720	18,0	
35	106	240	40	800	20,0	
40			40	700	17,5	
50			40	700	17,5	
1 h.	98	220	40	700	17,5	

Versuch wird abgebrochen.

In der folgenden Tabelle III über die *Atmungswirkung von salzs. β , γ , δ , ϵ -Methylmorphimethin* am Kaninchen aus den eben mitgeteilten Versuchen sind die Dosen wiederum in Milligrammen, die mittleren Frequenz-, Grössenvolumen-, und Einzelvolumen- Aenderungen nach den einzelnen Dosen in Procenten ausgedrückt.

TABELLE III

Dosen in mg.	Frequenz d. Athmung		Grössenvolumen		Einzelvolumen	
	Abnahme o/o	Zunahme o/o	Abnahme o/o	Zunahme o/o	Abnahme o/o	Zunahme o/o

SALZS. β -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

33		15		5,7	5,9	
66		25		34		15
		30		54		22
66		25		54		34
100	10			0	2	
		30		51		25
		50		100		37

Versuch II.

14		6		7,5		9,5
23		6		10		5,9
45	2		25		24	
	2		65		59	

Versuch III.

20		0	8,6		2	
33	10		40		39	
	0		20		25	
60	0		49		44	

Dosen in mg.	Frequenz d Athmung		Grössenvolumen		Einzelvolumen	
	Abnahme o/o	Zunahme o/o	Abnahme o/o	Zunahme o/o	Abnahme o/o	Zunahme o/o

SALZS. γ -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

12,5			10		25	
12,5	10		15		8,2	
19				4	5,4	
			—	—	2,7	
	16		16		23	
62			35		37	
31			46		30	
31					65	

Versuch II.

13	2,5			3		23
	2,5		6		1,3	
17,4	5		0			7,5
	5			3		10
26	5		0			18,5
	5			15		29

SALZS. δ -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

14	—			7,7		15
	2,5		4			4,4

Versuch II.

17			7			
17			4,4			
				23		21
		6		46		29

Dosen in mg	Frequenz d. Atmung		Grössenvolumen		Einzelvolumen	
	Abnahme o/o	Zunahme o/o	Abnahme o/o	Zunahme o/o	Abnahme o/o	Zunahme o/o

SALZS. ϵ -METHYLMORPHIMETHIN.

Versuch I.

14,4				16		14,5
				30		32
21,4		9		48		42
29		9		26		21
71		14		30		14,5
14,3		14		44		27
71		14		32		27
35				40		26
28		9		40		30

Versuch II.

16,4	—	—		35		28
		10		19		9,4
		10		20		1,9
	15		7,9			1,9
	—	—		9		8
	—	—		9		12

Aus den Versuchen mit β , γ , δ , ϵ -Methylmorphimethin am Kaninchen ist also für die *Atmung* Folgendes ersichtlich :

Die *Atemfrequenz* wird bei allen vier *Methylmorphimethinen* wenig beeinflusst. Wir finden in der Regel eine Frequenzabnahme. Nur das salzs. β -Methylmorphimethin zeigt im ersten Versuch und im Versuch II anfangs Frequenzzunahme, ebenso das salzs. ϵ -Methylmorphimethin. Alle anderen Versuche zeigen eine Frequenzabnahme oder lassen die Frequenz unbeeinflusst.

Die *Atemgrösse* ist also bei salzs. β , γ , δ , ϵ -Methylmorphimethin ausschlaggebend für die Tiefe des einzelnen Atemzuges. Bei Grössenvolumenzunahme finden wir Zunahme des Einzelvolumens, bei Grössenvolumenabnahme auch Einzelvolumenabnahme.

Es findet sich so immer *Einzelvolumenzunahme*, also eine *Vertiefung der Atmung*, bei δ und ϵ -Methylmorphimethin und zwar bis zu 30 %. Bei δ -Methylmorphimethin ist eine einmalige Dosis von 17 mg unwirksam, jedoch tritt später auch eine Vertiefung des einzelnen Athemzuges ein. Bei β und γ -Methylmorphimethin haben wir nicht übereinstimmende Resultate in unseren Versuchen erhalten, bei beiden ist die Grössen-volumenzunahme nicht stetig, sondern wir fanden in 2 Versuchen bei β -Methylmorphimethin und in Versuch I bei γ -Methylmorphimethin eine Abnahme des Grössenvolumens und so eine *Verflachung der Atmung*.

Während also das salzs. α -Methylmorphimethin durchschlägig eine Vertiefung des Einzelnen Atemzuges zeigte, fanden wir bei den übrigen Methylmorphimethinen nicht regelmässig eine solche, es trat auch stets nur eine geringere Vertiefung der Atmung ein als bei α -Methylmorphimethin.

Das α -Methylmorphimethin repräsentiert also von den fünf Methylmorphimethinen am meisten die oben geschilderte charakteristische Atemwirkung.

Toxische Gaben : Schon bei den Froschversuchen hatten wir gefunden, dass nächst dem π -Methylmorphimethin das δ -Methylmorphimethin das giftigste ist. Und so sehen wir auch am Kaninchen, dass 0,036 g δ -Methylmorphimethin genügen, um es zu töten. Das δ -Methylmorphimethin ist also am Kaninchen noch giftiger als π -Methylmorphimethin. Andererseits vertrug ein Kaninchen die Dosis von 0,143 g ϵ -Methylmorphimethin, ohne zu sterben. Überhaupt sind die Dosen bei β , γ , ϵ -Methylmorphimethin höhere als bei α -Methylmorphimethin.

Über die *Art des Todes* zeigten sich β , γ , δ , ϵ -Methylmorphimethin Unterschiede von α -Methylmorphimethin, da diese nach mittlern Dosen in höherem Grade blutdruckerniedrigend wirkten als α -Methylmorphimethin. In allen Versuchen wurde der Blutdruck nach Gaben von 50 mg aufwärts wesentlich erniedrigt. Doch erholte er sich immer langsam wieder. Ebenso wurde die Pulsfrequenz bei allen Versuchen mit β , γ , δ , ϵ -Methylmorphimethin erniedrigt. *Das Herz wurde also in höheren Grade angegriffen als bei α -Methylmorphimethin.* — Sowohl bei γ -Methylmorphimethin als bei δ -Methylmorphimethin zeigte das Versuchstier noch Atemzüge, nachdem das Herz aufgehört hatte zu schlagen. Bei β -Methylmorphimethin hörte die Atmung vor den Fätigkeit des Herzens auf.

Es wurden noch mit salzs. α -Methylmorphimethin Atmungs und Blutdrucksversuche am **Hund** angestellt, Die Versuchsanordnung bei diesen Versuchen war die gleiche wie bei den Versuchen am Kaninchen. Jedoch mussten wir die Hunde in Äthernarkose halten. Darum sind natürlich die Resultate bei diesen Versuchen am Hund nicht eindeutig, da ja Äther auf Atemfrequenz, Atemgrösse und Blutdruck verändernd wirkt.

Da die Versuche am Hund jedoch ähnliche Resultate lieferten wie die Versuche am Kaninchen, sollen sie hier mitgeteilt werden :

Versuche am Hund.

Versuch I.

Männl. Hund, 6500 g. Äthernarkose. Intraven. Injekt. einer 1 % und 5 % Lösung von salzs. α -Methylmorphimethin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 15	88	160	47	3800	70,5	
31			60	2600	43,3	
32				3000		Inj. 5 ccm 1 % = 0,008.
33			66	4800	72,5	
40	90	140	90	6000	66	
50	89	160	95	7500	75	
11 h. 05	87	140	90	8000	88	
15	88	150	96	6000	63	
24						Inj. 10 ccm 1 % = 0,017.
25	86	140	84	5000	59	
30	85	130	85	6000	70	
45	85	150	80	5000	63	
55	81	130	80	6000	75	
12 h.	79	150	95	7000	70	
05	81	150				Inj. 5 ccm 5 % = 0,04.
06			48	3500	75	Dauer d. Inj. 2 Min.
07	39	150	69	7500	108	Pulse klein.
11	54	140	30	1800	60	
20			30	2500	83	
25	53	140	30	3000	100	
30	61	141	30	3400	113	
37			27	4500	166	Inj. 10 ccm 5 % = 0,08.
38	33	130	48	3000	62	
39	39	110	3	400	130	Puls unreg. Nach. d. Inj. schnelle Atmg., dann Stillstand d. Atmg., dann 3 Atmz. Zuckungen.
40	50	120	3	300	100	
45	55	110	6	300	50	

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
12 h. 50			8	700	87	Inj. 10 ccm 5 μ /o = 0,08.
54			8	1000	125	
55	55	180	8	700		
56	46	180	4	100	25	
57	25	160	2	50		
58			6			

Nach der Injektion sinkt der Blutdruck langsam auf 0. Tod.

Versuch II.

Männl. Hund, 8500 g. Intraven Injekt. einer 5 % Lösung von salzs. α -Methylmorphimethin. Äthernarkose.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 50	135		47	3800	70,3	Inj. 2 ccm = 0,012.
11 h.	134		45	2800	67,7	
09			45	2300	51,1	
10	140		45	2300	51,1	
15	134		45	2200	40	
25	128		48	4000	84	
35	130		42	3000	72	
45	134		48	4000	84	
55	134		54	2500	53	
12 h.	142		51	2800	41,2	Inj. 5 ccm = 0,03. Inj. 5 ccm = 0,06. Atmung wird nicht verändert.
01	142		42	2600	62	
10	132		40	3200	80	
20			40	3400	85	
30	130		40	3600	90	
42			36	3800		
45			36	4400	122	
55	136		30	2800	93	
20	140		30	3100	105,3	

Versuch wird abgebrochen. Die Temperatur des Tieres, im Rectum gemessen, war zu Beginn des Versuches 37°8, am Schluss 36°5.

Schon äusserlich ist aus beiden Versuchen zu ersehen, dass Versuch I weniger ruhig verlief als Versuch II. Jedoch zeigen beide Hunde *gleiche Atmungswirkung* des salzs. α -Methylmorphimethin :

Bei geringen Dosen sehen wir eine *Frequenzzunahme* um 34 % (nach 8 mg). Nach höheren Gaben von 30 und 40 mg jedoch und nach wiederholten Gaben eine *Frequenzabnahme* bis zu 54 %.

Das *Grössenvolumen* nimmt nach Dosen von 8 bis 12 mg zu, bei Dosen von 30 mg wird es nicht verändert, von 40 mg an und nach mehrmals wiederholten Gaben sehen wir dagegen eine *Abnahme* des Grössenvolumens um 19 %.

Die *Tiefe des einzelnen Atemzuges* wird nun in beiden Versuchen *verstärkt* und zwar in Versuch I nach 40 mg α -Methylmorphimethin bis zu 120 %.

Im Versuch II werden *Blutdruck* und *Puls* nur unwesentlich beeinflusst. In Versuch I schwankt der Blutdruck im Ganzen mehr als im zweiten Versuche. Nach der Dosis 0,008 g salzs. α -Methylmorphimethin steigt der Blutdruck um Weniges, nach der Dosis 0,04 g. tritt eine Blutdrucksenkung um 42 mm Hg ein, ebenso nach der Dosis 0,08 g. Der Puls ist danach unregelmässig und klein; (die Atmung bleibt auch längere Zeit stehen und wird dann auf 3 Atemzüge in der Min. reduziert.)

Die *Dosen* beim Hund sind dieselben wie beim Kaninchen.

Die *Art des Todes* in Bezug auf Atmung und Herz ist ähnlich wie bei unseren Kaninchenversuchen, doch liess sich in Versuch I nicht feststellen, ob das Herz noch schlug, nachdem das Tier nicht mehr atmete. Blutdruck und Atmungsgrösse nahmen constant und gleichmässig ab.

Wenn wir natürlich bei der Äthernarkose der Tiere keine *sicheren* Schlüsse ziehen können, so müssen wir doch zugeben, dass die Resultate im Hundeversuch mit Salzs. α -Methylmorphimethin ähnliche sind wie die Resultate unserer Präparate am Kaninchen. Während wir jedoch bei α -Methylmorphimethin am Kaninchen immer eine Volumenzunahme der Atemgrösse sahen, nimmt das Grössenvolumen beim Hund nach Dosen von 40 mg bis zu 19 % ab. Da jedoch bei diesen Dosen eine Frequenzabnahme der Atmung des Hundes bis zu 54 % eintritt, resultiert trotz der Grössenvolumenabnahme eine Vertiefung der Atmung auch beim Hunde.

Zusammenfassung der Resultate aller Tierversuche mit α , β , γ , δ , ϵ -Methylmorphimethin.

Gemeinsam allen fünf Methylmorphimethinen ist beim *Frosch* folgendes :

Die Präparate wirken auf die Grosshirnrinde, indem sie narkotisieren. Die Reflexe erlöschen. Daneben rufen fast alle Präparate in

einzelnen Versuchen am Frosch eine Übererregbarkeit hervor, die sich nach α -, β -, und γ -bis zu Tetanus der Vorderbeine steigert. Sie haben alle eine lähmende Wirkung auf das Atemcentrum, eine secundär schwächende Wirkung auf das Herz.

Beim *Warmblüter* : Die Präparate wirken alle auf die Atmung : Die Atmung wird nach geeigneten Dosen vertieft, indem die Frequenz der Atmung wenig beeinflusst wird, die Atemgrösse jedoch zunimmt. Während auf β -, und γ -Methylmorphimethin in einzelnen Versuchen durch Abnahme der Atemgrösse gelegentlich eine Verflachung der Atmung eintritt, erzeugen die andern Methylmorphimethine stets eine *Vertiefung des einzelnen Atemzuges*. Diese charakteristische Wirkung zeigt das α -Methylmorphimethin am meisten von allen untersuchten Methylmorphimethinen.

(Auch beim Hund ruft α -Methylmorphimethin eine Vertiefung der Atmung hervor.)

Die Methylmorphimethine sind in erster Linie Atemgifte, sie schwächen das Herz erst secundär.

Aus diesem Grunde verlohnt es sich vielleicht Heroin mit α -Methylmorphimethin zu vergleichen.

DRESER (1) gab 2 Fröschen Heroin in Dosen von 0,0049 g. und 0,0098 g. in den Kehllymphsack. Der erste Frosch ertrug nach 80 Min. die Rückenlage, der andere nach 40 Min. Die Atmung war verlangsamt, beim Sprunge zeigte er Coordinationssörungen. Also trat auch nach Heroin bei Fröschen eine Lähmung der Atmung ein. Doch wirkten die Salzs. α -, β -, γ -, δ -, ϵ -Methylmorphimethine in unseren Versuchen erst nach höheren Dosen. Nach MEHRING (2) wirkt Heroin bei Fröschen erheblich stärker als Morphin; besonders die Neigung zu tetanischen Krämpfen ist stärker ausgebildet. Auch bei den Methylmorphimethinen zeigten sich derartige Wirkungen auf den Kaltblüter. Doch überwog die Narkotische Wirkung bei den Methylmorphimethinen die tetanische Eigenschaft derselben. Die Wirkung auf die Atmung der Frosches ist bei unseren Präparaten deutlicher als bei Heroin.

DRESER verglich die Giftigkeit des Heroins mit der Giftigkeit anderer Morphin-derivate. Er brachte Fische in Lösungen von Morphin, Kodein und Heroin. Der Fisch in dem Kodeinwasser war nach 2 Stdn. tot, während die beiden anderen Fische sich wieder erholten. Wir konnten

(1) *Über den exper. Nachweis der Vertiefung u. Verlangsamung der Atemzüge nach therap. Heroingaben.* Pflügers Arch. Bd. 71. S. 485. *Pharm. über ein. Morphin-derivate.* Ther. Mon. 1898. S. 509.

(2) *Physiol. und therapeut. Untersuchung über die Wirkung einiger Morphin-derivate.* Merck's Berichte, 1898. S. 5.

ebenfalls an unseren Fröschen, die wir in Gefässe mit verschieden verdünntem α -Methylmorphimethin gesetzt hatten, keine Veränderung wahrnehmen.

Über die tötliche Dosis des Heroins am *Warmblüter* gibt DRESER an, dass 0,1 g. Heroin subcutan gegeben ein Tier noch nicht töte; dagegen tötete 0,04 g. Heroin einen Kater unter Krämpfen.

DRESER stellte in seinen Versuchen am Kaninchen, bei denen er die Atmung der Tiere beobachtete, nach subcutanen Dosen von 1 bis 2 mg. Heroin folgende Wirkung auf die Atmung fest: Wie beim Kodein wurde die Atemgrösse herabgesetzt und zwar auf etwa die Hälfte der Atemgrösse vor dem Versuch. Ebenso aber wurde die Frequenz der Atemzüge bedeutend herabgesetzt auf $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$, z. B. von 130 Atemzüge in der Min. auf 29.

Dadurch wurde die Tiefe des einzelnen Atemzuges bedeutend vermehrt und zwar von 5 ccm auf 10 ccm und mehr.

Die Inspirationsdauer wurde verlängert, die Expirationsdauer verkürzt, ohne dass Pausen dazwischen auftraten wie nach Vagusdurchschneidung. IMPENS (1) behauptet in seiner Arbeit über Heroin und andere Morphin-Präparate, dass Heroin unter allen Substanzen der Morphingruppe mit der geringsten Dosis auf die Atmung wirke, und dass die Wirkung eine viel stärkere und gleichmässiger sei als bei anderen Morphinderivaten, die er untersuchte. Auch er legt viel Gewicht auf die Tatsache, dass das Volumen des einzelnen Atemzuges nach Heroin bedeutend erhöht wird. Schliesslich seien seine Resultate am Tierversuch auch auf den Menschen übertragbar. Andere Autoren wie v. SCHRÖDER (2) WINTERNITZ, und einige andere, darunter FONTEYNE (3), kommen zu ähnlichen Schlüssen. Nur SANTERSON (4) stellte in drei Versuchen am tracheotomierten Tier fest, dass das Respirationsvolumen des einzelnen Atemzuges durch Heroin nicht vergrössert werde, dass sogar eher eine Abnahme des Einzel-Volumens einträte.

Es wurden auch von uns Versuche mit Heroin an Kaninchen angestellt. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei unseren Kaninchenversuchen mit den Methylmorphimethinen. Die Dosen auch intravenös gegeben sind in den Protokollen auf das Kg. Tier berechnet.

(1) *Die Wirk. d. Morphins und seiner Abkömml. auf die Atmung*; Pflüg. Arch. Bd. 78 1900.

(2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 27 S. 96.

(3) *La respiration dans certaines intoxications médicamenteuses et microbiennes*; Arch. internat. de Phar. et Ther. 1906, vol. XVI p. 341.

(4) Pflüg. Arch. Bd. 84 S. 348. — Centr. Bl. für med. Wiss. 1900 S. 464.

Heroin.**Versuch I.**

Männl. Kannichen 1200 g. Intraven. Injekt. einer 0,1 % Lösung Heroin.

Zeit.	Atem-Grösse pro Min.	Zahl d. Atemz. pro Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkg.
3 h. 50	300	60	4,8	Inj. 5 ccm. = 0,0042.
56				
57	100	15	6,6	
4 h.	100	13,5	7,5	
05	100	15	6,6	
10	100	15		
15	125	16	7,9	
20	125	18	7,0	
25	140	21	6,6	
30	140	24	5,8	
35	160	24	6,6	
37				
38	100		4,2	
40	140	24	5,8	
45	150	24	6,3	Inj. 5 ccm. = 0,0042.
50	170	28	6,1	
55	185	28	6,6	
58				Inj. 5 ccm. = 0,0042
59	50	9	2,8	
5 h.	70	12	5,8	
05	75	14	5,3	
10	100	15	6,6	
14	100	15	6,6	
15				
16	100	18	5,5	
20	100	15	6,6	
				Inj. 5 ccm. = 0,0042.

Zeit.	Atem-Grösse p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
5 h. 24	50	15	3,3	Inj. 5 ccm. = 0,0042
30	120	18	6,8	
40	150	18	7,4	
41				Inj. 10 ccm. = 0,0084.
42	150	21	7,1	
47	130	19	7,1	

Versuch abgebrochen.

Versuch II.

Männl. Kaninchen, 1400 g. Intraven. Injekt. einer 0,1 % Lösung Heroin.

Zeit.	Atem-Grösse p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
4 h. 50	300	54	5,5	
55-58				Inj. 10 ccm. 0,0071; Dauer d. Inj. 3 Min.
59	75			Während derselben Zuchungen, Corneabreflex +
5 h.	75			
05	30	2,3	10-15	
10	60	5	12	
15	80	12	6,6	
20	100	15	6,6	
20	75	15	5,0	
33-36				Inj. 10 ccm. = 0,0071.
38	70	3	23,0	
39	70	6	11,6	
45	50	12	4,1	
48	75	12	6,2	

Versuch wird abgebrochen.

Versuch III.

Weibl. Kaninchen 1850 g. Intravenöse Injektion einer 0,1 % Lösung Heroin.

Zeit.	Blutdr. mm.	Pulszahl p. Min.	Zahl d. Atemz. p. Min.	Atem- Grösse p. Min.	Grösse eines Atemz.	Bemerkungen.
10 h. 50	109	280	63	400	7,1	Inj. 0,0003.
11 h. 01	107	300		400		
02			48	400	8,3	
05	92	220	36	100	2,8	
10	84	150	36	100	2,8	
15	84		36	100	2,8	
25	84	200	36	100	2,8	
30			36	150	4,2	
35			36	120	3,3	
40	86	210	36	150	4,2	
45			40	200	5,0	Inj. 0,0005.
50	96	250	42	250	6,0	
52	92	210				
53	90	110	24	200	8,3	
54			21	100	4,7	
12 h.	78	120	18	50	2,8	
10	74	110	18	150	2,8	
20	76	130	21	100	4,7	
30			21	100	4,7	

Versuch wird abgebrochen.

Folgende Tabelle IV gibt Auskunft über die Resultate obiger drei Versuche am Kaninchen mit Heroin.

TABELLE IV.

Heroin.

Dozen in mg.	0,3	0,5	4	7
Frequenz-Abnahme.	42 %	71 %	75 %	94 % 72 %
Frequenz-Zunähm.	—	—	—	—
Grössen- vol. Abnahme.	75 %	87 %	66 %	83 % 75 %
Grössen- vol. Zunahme.	—	—	—	—
Einzel- vol. Abnahme.	60,5 % 28 %	60,5 %	—	—
Einzel- vol. Zunahme.	—	—	37 % 60 %	180 % 3,6 %

Unsere Versuche mit Heroin am Kaninchen zeigen also ähnliche Resultate wie die Versuche von DRESER und IMPENS.

. Nach Dosen von 4-7 mg. sinkt die *Zahl der Atemzüge* auf $\frac{1}{4}$ der vorherigen Grösse, von 60 auf 15, nach 7 mg. Heroin von 60 auf 2 Atemzüge in der Min. (bei dieser Dosis treten Zuckungen auf, die *Herzelevationen* werden unregelmässig und seltener). Nach der Dosis von 0,3 die nach DRESER die niedrigste wirksame Dosis ist, wird die *Frequenz* der Atemzüge von 63 auf 36, und von 36 auf 18 vermindert.

Die *Atemgrösse* nimmt im Durchschnitt auf $\frac{1}{3}$ der früheren ab. Nach hohen Gaben von 7 mg wird sie sehr verkleinert von 300 ccm auf 50 ccm, aber auch nach geringeren Dosen von 0,3 mg wird sie von 400 ccm auf 100 ccm reduciert.

Aus diesen beiden Factoren, aus der Frequenzverminderung der Atmung und der Abnahme der Atemgrösse nach Heroin geht auch nach unseren Versuchen eine *Vertiefung des einzelnen Atemzuges* hervor und zwar nach grösseren Gaben Heroin von 4,8 ccm auf 6,6 ccm und von 8,5 ccm auf 15,0 ccm, also bis zu 180 %.

Jedoch wird nach den geringen Dosen von 0,3 mg und 0,5 mg Heroin die Tiefe des einzelnen Atemzuges reduciert und zwar auf 20 % — 60 %. In diesem Versuch war die procentische Verminderung

der Atemgrösse grösser als die procentische Verminderung der Atemfrequenz, während dies nach höheren Gaben Heroin umgekehrt war.

Der *Blutdruck* wird bereits nach Gaben von 0,3 und 0,5 mg Heroin beeinflusst: Er fällt von 107 mm Hg. auf 82 mm Hg. Die *Pulsfrequenz* sinkt mit dem Blutdruck von 300 auf 200 und dann 100. Betreffs der Einwirkung des Heroins auf Blutdruck und Puls haben wir also gleiche Resultate erhalten wie FONTEYNE, der angibt, dass nach kleinen Gaben Heroin der Blutdruck um 15-20 mm Hg. falle und die Pulsfrequenz von 300 auf 200 sinke. DRESER hatte dagegen ein Steigen des Blutdrucks nach Heroin von 100 mm Hg auf 118 mm Hg und 144 mm Hg festgestellt.

Ebenso wie er konnten auch wir ein Kräftigerwerden der einzelnen Herzelevationen nach Heroin auf der Kurve feststellen.

Die Vertiefung des einzelnen Atemzuges, die wir oben nach Methyldmorphimethin, in Sonderheit nach dem salzs. α -Methyldmorphimethin am Kaninchen deutlich sahen, zeigt also Heroin in eben solchem Grade. Doch bestehen zwischen Heroin und den salzs. Methyldmorphimethinen in Folgenden Unterschiede:

Während Heroin den einzelner Atemzug vertieft, indem die Frequenz der Atmung sehr stark vermindert wird und die Atemgrösse weniger stark abnimmt, finden wir als Ursache der Vertiefung des einzelnen Atemzuges nach den salzs. Methyldmorphimethinen eine Zunahme der Atemgrösse; dagegen wird die Frequenz der Atmung nach den salzs. Methyldmorphimethinen nur wenig beeinflusst.

Die wirksamen Dosen der salzs. Methyldmorphimethine liegen bedeutend höher als die wirksame Dosis von Heroin. Unter den salzs. Methyldmorphimethinen wirkt das salzs. α -Methyldmorphimethin auf die Atmung am meisten.

Herrn Professor Dr. KIONKA, Direktor des pharmakologischen Institutes und Herrn Privatdozent Dr. FREY, Assistent am Institut, erlaube ich mir an dieser Stelle für die liebenswürdige Anleitung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ebenso bin ich Herrn Dr. HÖRLEIN, Assistent am hiesigen chemischen Institut der Universität, für seine liebenswürdige Hilfe bei den chemischen Teil dieser Arbeit zu besonderen Dank verpflichtet.

Das Delphocurarin (Heyl)

VON

Dr R. H. KAHN,

Priv. Doc.

Im XVIII. Bande dieser Zeitschrift findet sich eine Untersuchung von KRCHICHKOWSKY ⁽¹⁾ über das von E. MERCK unter dem Namen Delphocurarin in den Handel gebrachte Delphinin-praeparat von G. Heyl in Darmstadt.

Dieses Praeparat wurde seinerzeit von LOHMANN ⁽²⁾ auf Grund von Versuchen am Frosche als geeignet empfohlen, an Stelle des Curarins für muskelphysiologische Versuche verwendet zu werden. Auf meine Veranlassung hin hat dann vor vier Jahren SCHILLER ⁽³⁾ die Versuche LOHMANNs nachgeprüft und in einer Reihe von Versuchen am Kaninchen die Wirkung des Praeparates auf den Warmblütlerorganismus studiert. Die Experimente an Fröschen zeigten in Bestätigung der Angaben LOHMANNs die curarinartige Wirkung des Delphininpraeparates und lehrten die Tatsachen kennen, dass der vergiftete Muskel bei elektrischer Reizung erheblich später als der normale ermüde; ferner, dass das Delphinin die Contractionsgrösse des Muskels erhöhe, sowie seine Fähigkeit Spannung zu entwickeln vergrößere. Was die Versuche am Kaninchen betrifft, so

(1) K. KRCHICHKOWSKY : *Sur l'action de la Delphocurarine de Heyl*, Arch. internat. de Pharmacodynam. XVIII, p. 65. 1908.

(2) A. LOHMANN : *Untersuchungen über die Verwendbarkeit eines Delphininpraeparates an Stelle des Curare in der muskelphysiologischen Technik*. Pflüg. Arch. 1902. Bd. XCII, p. 473.

(3) V. SCHILLER : *Ueber die physiologischen Wirkungen des Delphinins (Heyl)*. Engelmann's Arch. 1904, p. 248. Physiol. Abteilg. d. Arch. f. Anat. u. Physiologie.

ergaben sie folgende Resultate : « Beim Kaninchen hatte die Injektion der Giftlösung in die Vena jugularis ext. sofort ein Herabsinken des Blutdruckes zur Folge, doch erreichte der letztere bei den Gaben, welche zur Anwendung kamen, schon nach wenigen Minuten die ursprüngliche Höhe wieder, ebenso war nach jeder Infusion des Giftes in die Vene eine geringe Abnahme der Pulsfrequenz constatirbar. Analog der Blutdrucksenkung war aber auch letztere nur vorübergehend. » Die Injektionsmenge betrug 0.5-1.5 einer 5 % Lösung (= 0.025 — 0.075 g.). Die Thiere waren motorisch völlig gelähmt, es musste künstliche Athmung eingeleitet werden. Die Reizung des centralen Stumpfes des Depressor ergab beträchtliches vorübergehendes Absinken des Blutdruckes ohne Pulsverlangsamung. (Taf. VI, Figg. 8 u. 9 bei SCHILLER). Die Prüfung des Erfolges der Reizung des peripheren Vagusstumpfes ergab, dass bereits die Injektion von 0.025 g. des Praeparates die Vaguswirkung auf das Herz enorm herabsetzte und dass nach Injektion von 0.075 g. eine solche überhaupt nicht mehr zu erzielen war. (Taf. VI, Figg. 6 u. 7 bei SCHILLER.)

Diese Untersuchung SCHILLERS ist KRCHICKOWSKY unbekannt geblieben. Daher hat er es unternommen, an Warmblütlern die Wirkung des Delphocurarins auf Herz, Gefässe und Musculatur zu prüfen. Er theilt einen Versuch am Kaninchen und zwei Versuche an Hunden mit. Die Wirkung der Injektion des Giftes in das Gefässsystem war bei diesen Thieren eine deletäre. Der Blutdruck sank sofort nach der Injektion bedeutend ab, in den folgenden Minuten wurde er immer geringer, die Athmung hörte auf, und die Thiere gingen zu Grunde. « Les muscles répondaient aux excitations électriques directement et par excitation des nerfs. » Er kommt zu dem Resultate, dass sich das Delphocurarin in Nichts von dem Delphinin DRAGENDORFF's unterscheide. « Ainsi la Delphocurarine de LOHMANN, dans ses qualités principales, ne diffère en rien de la Delphinine de DRAGENDORFF et MARQUIS, et n'ayant rien de commun avec l'action du curare certainement, ne peut pas remplacer ce dernier dans la technique physiologique. »

Durch diese Mittheilung sehr überrascht, habe ich nochmals eine Reihe von Versuchen mit dem Delphocurarin an Warmblütlern durchgeführt. Zunächst an Kaninchen, welche völlig in dem Sinne der oben erwähnten Versuche SCHILLER's ausfielen. Sodann aber stellte ich, da SCHILLER an Kaninchen, KRCHICKOWSKI aber Hunden experimentirt hatte, auch an diesen Versuchsthieren eine Reihe analoger Versuche an. Ich schildere im Folgenden den Verlauf eines dieser Versuche, welche im Wesentlichen gleich angestellt waren und gleiche Resultate ergaben.

Ein Hund von 8.000 g. Gewicht wurde gefesselt, die linke Carotis praeparirt und mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Der Schreiber

desselben verzeichnete eine Curve, von welcher ein Ausschnitt in Fig. 1 dargestellt ist.

Die obere Linie entspricht den Bewegungen des Manometerschreibers,

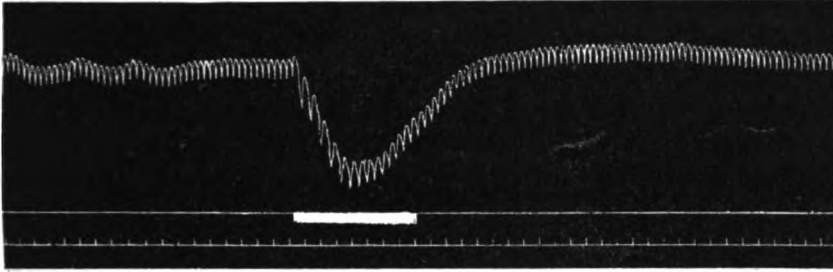


Fig. 1.

die mittlere ist von dem Hebel eines elektrischen Reizmarkirers verzeichnet, die untere von einem Sekundenregistrirenden Zeitschreiber. Der mittlere Blutdruck beträgt 178 mm. Hg. Während der Reizung des peripheren Vagusstumpfes mit dem Schlitteninductorium bei einem R. A.

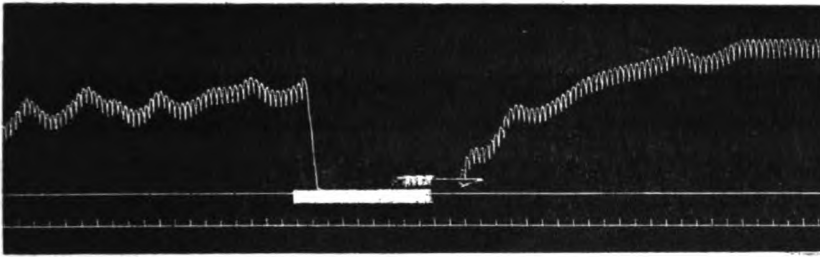


Fig. 2.

von 150 mm. erfolgte ein bedeutendes Absinken des Blutdruckes mit Pulsverlangsamung. Bei Reizung mit 130 mm. R. A. trat Herzstillstand ein (Fig. 2). Nach kurzer Zeit erfolgte nun die Injektion von 0.05 g. Delphocurarin in die Ven. jugul. ext. Der Blutdruck sank binnen etwa

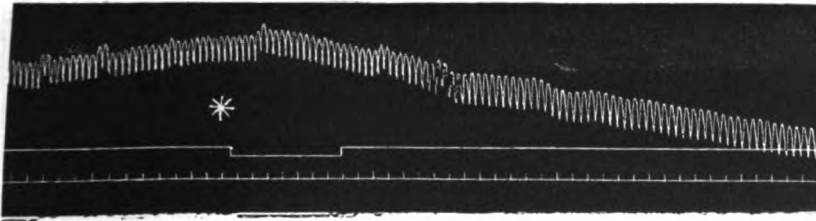


Fig. 3.

einer Minute von 166 mm. auf etwa 120 mm. herab. Dabei trat keine Pulsverlangsamung auf (Fig. 3 u. 4). Nach einer weiteren Minute hatte

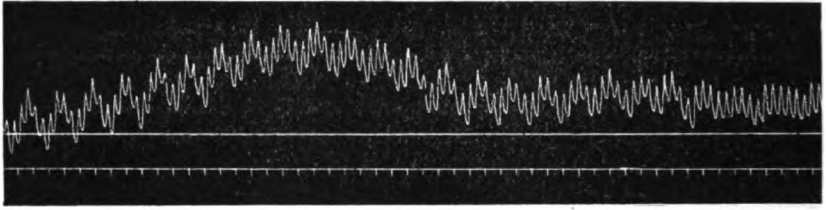


Fig. 4.

der Blutdruck wieder seine ursprüngliche Höhe erreicht, um weiterhin auf dieser zu verharren (Fig. 5). Unterdessen hatten etwa 1/2 Minute nach der Injektion die spontanen Athembewegungen aufgehört, so dass

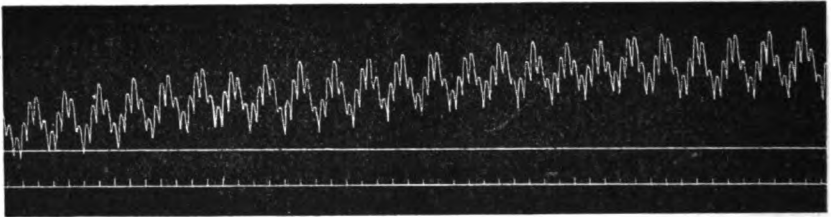


Fig. 5.

künstliche Athmung eingeleitet werden musste. Die Extremitäten waren schlaff, der Lidreflex noch erhalten. Die Reizung des peripheren Vagusstumpfes bei einem R. A. von 150 mm., welche vor der Injektion stark wirksam gewesen war (Fig. 1), blieb nun erfolglos (Fig. 6). Reizung bei R. A. 130 mm., welche vorher Herzstillstand zur Folge hatte, verursachte jetzt nur eine geringe Blutdrucksenkung (Fig. 7). Nach längerer

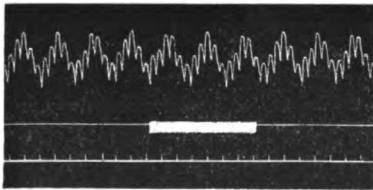


Fig. 6.

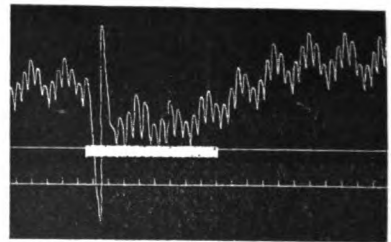


Fig. 7.

Zeit (ca 15 Minuten) und nach einer grösseren Reihe von Prüfungen der Vaguserregbarkeit war der Blutdruck auf 140 mm. herabgesunken.

Nun wurde eine neuerliche Injektion von 0.05 g. Delphocurarin vorgenommen (Fig. 8). Abermals sank der Blutdruck vorübergehend ab. Die Prüfung der Vaguserregbarkeit ergab nun, dass bei einem Rollen-

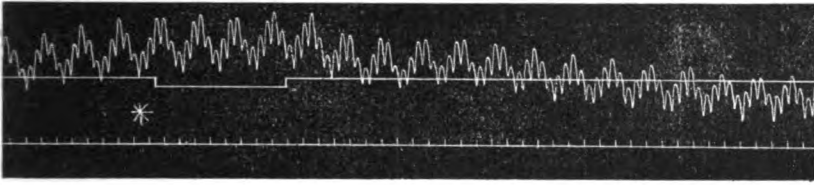


Fig. 8.

abstände von 150 mm. (Fig. 9) und 130 mm. gar keine, bei 115 mm. bloß eine sehr geringe Wirkung zu erzielen war (Fig. 10). Unterdessen hatte auch der Lidreflex aufgehört, und das Thier bot den Anblick eines mit Curarin stark vergifteten Thieres dar. Die direkte Reizung der Muskeln

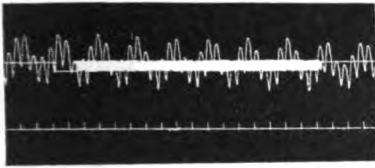


Fig. 9.

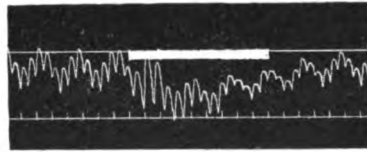


Fig. 10.

mit Inductionsströmen war von vollem Erfolge begleitet, die tetanisirende Reizung der Nerven blieb erfolglos, bzw. löste in den Muskeln eine schwache Anfangszuckung aus, wie man das beim Curare ebenfalls zu sehen gewohnt ist. Auf diese Weise erstreckte sich der Versuch über drei Viertel Stunden, ohne dass eine stärkere Schädigung des Gefäßsystemes zu beobachten gewesen wäre, als es bei der Vergiftung mit Curarin der Fall zu sein pflegt.

Aus diesen Versuchen geht also in Übereinstimmung mit den Experimenten SCHILLER's am Kaninchen hervor, dass das Delphocurarin bezüglich der Muskulatur sowie bezüglich des Gefäßsystemes curareartig wirkt, dass es aber schon in geringen Dosen die Reizschwelle für die Reizung des Herzvagus bedeutend erhöht, ja die letztere schliesslich völlig unwirksam macht.

Wieso KRCHICKOWSKI zu einem ganz anderen Resultate kam, weiss ich nicht anzugeben. Immerhin ist die Dosis von 0.1 und 0.25 g. für Hunde von 4000 bzw. 11.000 g. zu hoch. Die Kenntnis der Untersuchung SCHILLER's aber hätte ihn vielleicht veranlasst, zu untersuchen, ob sein Praeparat nicht etwa verdorben war oder eine Verwechslung vorgelegen hat.

Nouvelles recherches sur l'action physiologique de l'éther sulfurique

PAR LE

D^r JEAN DEROUAUX.

Depuis HOFFMAN (1732) beaucoup d'auteurs considèrent l'éther comme un excitant diffusible de grande valeur. Confiants dans son efficacité, la plupart des cliniciens l'emploient, pour ainsi dire à l'exclusion de tout autre médicament, dans les états de collapsus, de syncope et de faiblesse cardiaque. C'est peut-être le produit qui a été le plus préconisé dans les états où l'on désirait obtenir une action excito-stimulante. C'est ainsi qu'on administre encore l'éther en injection sous-cutanée dans les maladies infectieuses, l'anémie aiguë et les intoxications.

MANQUAT (1) admet que l'éther est indiqué toutes les fois qu'il est nécessaire de relever la force contractile du cœur et de stimuler énergiquement le système nerveux. Sous son influence les battements du cœur augmentent de fréquence et d'énergie.

D'après HEINZ (2), les recherches pharmacodynamiques sur les animaux bien portants n'auraient pas montré d'action favorable de l'éther sur le cœur et sur le système vaso-moteur. Cet auteur (3) fit des expériences sur le lapin. Il injecte de l'éther à la partie postérieure d'une patte énervée pour éviter l'action réflexe sur le cœur et les vaisseaux. Dans ces conditions il ne constate pas de modification de la pression, mais seulement une légère accélération des battements du cœur.

HEINZ (4) prétend que les praticiens qui admettent que l'éther provoque une augmentation de la force du pouls commettent une erreur d'interprétation. Cette même erreur aurait été faite par la Commission Anglaise du Chloroforme en 1864 et plus récemment par Bruns et Holz qui utilisèrent pour leurs observations le sphygmos-

cope à gaz. Voici d'après HEINZ la cause de leur erreur. Dans la narcose par l'éther, par suite de la paralysie du centre vaso-moteur, l'action tonique vasculaire est supprimée et il y a vaso-dilatation. Au début de la dilatation vasculaire le cœur travaille encore en pleine force. Mais comme du côté des vaisseaux il trouve une résistance moins considérable, il bat avec plus de fréquence et la masse du sang chassée à chaque pulsation devient plus considérable. Il en résulte que dans une narcose profonde, avec une pression sanguine non modifiée, les artères, à chaque systole, sont plus fortement dilatées et que de la sorte le pouls *paraît* plus fort et plus volumineux.

SCHMIEDEBERG (5) se range également à cet avis. Il prétend que les variations du pouls, de même que l'agitation ébrieuse que produit l'éther peuvent dans les états adynamiques donner l'*apparence* d'une action stimulante.

Il nous paraît que ces dernières considérations sont absolument sans valeur, du moins en ce qui concerne l'action excito-stimulante de l'éther. Il est évident que les doses d'éther employées comme excitant sont tout à fait incapables de provoquer une paralysie du centre vaso-moteur et conséquemment une dilatation vasculaire.

Toutefois, dans une autre partie de son ouvrage, HEINZ (6) semble se ranger à l'avis de la plupart des praticiens qui admettent une action excitante de l'éther dans les états de collapsus et de faiblesse cardiaque. C'est plutôt chez lui une impression qu'une certitude absolue. C'est ainsi qu'il ne croit pas à une action excitante *directe* sur le cœur et le centre vaso-moteur. Pour lui l'éther exerce plutôt une action dépressive sur le cœur. L'éther agirait par voie réflexe. Cette action réflexe ne serait pas due à une excitation des nerfs sensibles mais dépendrait plutôt d'une excitation générale de l'écorce cérébrale.

Il compare cette action à celle provoquée par des influences psychiques telles que la joie, etc. (Ainsi s'expliquerait la légère hausse de pression avec accélération des pulsations, observée au début de la narcose par l'éther lors de la période d'excitation).

PÄSSLER (7) fit des injections sous-cutanées d'éther chez des animaux infectés, sans obtenir d'effet utile. Jamais il n'a constaté d'élévation de la pression (celle-ci diminue plutôt au début). Les battements cardiaques ne sont pas modifiés.

GOTTLIEB (8) et SAHLI (9) n'admettent pas non plus l'action excito-stimulante de l'éther.

van Bauer ne cite pas l'éther parmi les médicaments agissant sur les troubles généraux de la circulation.

M^{lle} OCOUNCOFF (10) admet que sous l'influence des injections sous cutanées d'éther (1-4 gr.) la pression augmente : le pouls est plein et fort.

Après une injection de 16 gr. à un chien de 12 Kgr. cet auteur a observé que la pression artérielle augmente, le pouls est fréquent et vibrant; la respiration est accélérée. L'animal pousse des cris et se livre à des courses effrénées.

Elle a de même employé l'éther comme stimulant chez les animaux exsangues. Un chien auquel on a fait une ou plusieurs fortes saignées revient promptement à lui après l'injection d'éther; la respiration se régularise, le pouls et la température se relèvent. Dans ses conclusions elle préconise les injections sous-cutanées d'éther dont la valeur est réelle lorsque l'action doit être rapide. C'est un médicament à employer dans l'algidité, la prostration, le coma, l'inanition.

Il est à remarquer que M^{lle} Ocouncoff ne publie dans sa thèse aucun tracé de pression ni aucun graphique qui puisse nous permettre de juger de la réalité de cette action excitante de l'éther. Les résultats du travail d'Ocouncoff ne nous paraissent pas suffisamment concluants.

ARLOING (11) admet que l'injection sous-cutanée d'éther donne lieu à une excitation générale avec élévation de la pression.

Suivant POUCHET (12) sous l'influence de l'éther les contractions cardiaques sont plus effectives et plus amples, sans accélération.

Pour PENZOLDT (cité par Heinz (13)) l'éther introduit sous la peau ou dans l'estomac est un bon excitant dans les états de collapsus.

LISIN (14) a étudié l'action de l'éther en injection intra-veineuse. Il injecte dans la veine jugulaire externe une dose de 1/2 ou 1 cc. d'éther par animal. Voici ses résultats : « Plus les doses ont été fortes, plus la diminution de pression carotidienne était accentuée et prolongée. Dans les cas où le cœur s'accélérait — accélération qui n'était jamais considérable — cette accélération était peu efficace pour ramener rapidement la pression à un niveau normal. Cependant sous l'action de l'éther le cœur se trouvait bientôt régularisé, il paraissait renforcé et si la pression restait inférieure à celle du début c'est que probablement il se faisait une dilatation assez marquée des vaisseaux. »

« L'éther comme les vaso-dilatateurs a pour effet d'amener une chute de pression; mais ici cette chute de pression est rapidement compensée par l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques, due à l'action tonique de l'éther sur le myocarde. »

« L'éther est de nature à favoriser l'irrigation du cerveau pendant le collapsus, que celui-ci soit dû à une anémie par exemple du cerveau, ou à une faiblesse cardiaque. »

En somme pour cet auteur l'éther est un vaso-dilatateur et un tonique du cœur.

Nous ferons remarquer ici que Lisin s'est servi pour ses injections intra-veineuses d'éther pur. Or on sait que celui-ci provoque des altéra-

tions du sang considérables. Ces altérations (et spécialement les embolies) sont évidemment de nature à fausser les résultats. Pour le reste nous ne pouvons d'ailleurs admettre l'interprétation qu'il donne de ses résultats. A notre avis, et nos expériences le prouveront plus loin, les résultats qu'il a obtenus ne concordent nullement avec une vaso-dilatation et un renforcement de la force contractile du cœur.

La plupart des expérimentateurs admettent au contraire que l'éther exerce sur le cœur une action dépressive.

Déjà en 1850 Clemens avait démontré que l'éther provoquait l'arrêt du cœur de grenouille. Dès qu'on écartait les vapeurs d'éther le cœur se remettait à battre.

CLAUDE BERNARD, S. RINGER, G. ROBERTSON, KRONECKER (15) ont montré que l'éther agit directement sur le muscle cardiaque et ralentit ses battements; ce stade est précédé d'une accélération due à une excitation préparalytique.

DIEBALLA (16) a pratiqué des expériences sur le cœur isolé de grenouille. Une solution de 0,235 % d'éther reste sans influence. A 0,47 %, il exerce déjà une action dépressive qui s'accroît avec la concentration. Au début l'arythmie prédomine, tandis que la hauteur de la pulsation reste la même ou augmente. Plus tard l'arythmie entre à l'arrière-plan et la hauteur de la pulsation devient toujours plus petite.

En solution plus concentrée, 1,89 % la hauteur de la pulsation diminue et les pulsations deviennent plus rares. En solution à 2,84 % la fréquence des pulsations baisse rapidement et après quelques minutes le cœur s'arrête en diastole.

« Le fait que la hauteur de la pulsation peut être augmentée au début n'est pas considéré par l'auteur comme étant dû à un renforcement de l'activité cardiaque. En effet on observe toujours en même temps une diminution de la hauteur de la pression diastolique et ce phénomène se montre dans les cas où il y a affaiblissement de l'activité cardiaque. »

Bock (17) a constaté que l'éther n'exerçait chez les mammifères qu'une légère action dépressive.

LOEB (18) admet que sur le cœur isolé du chat l'éther exerce une action dépressive. La fréquence des pulsations diminue et l'on peut constater du pouls alternant. Pour obtenir cet effet il faut des solutions de 0,133 %. Avec des solutions de 1,7 % la hauteur de la pulsation diminue rapidement et le cœur s'arrête après une minute.

Comme on peut en juger d'après l'exposé que nous venons de faire, les avis les plus divers ont été émis quant à l'action de l'éther. De plus, la plupart des auteurs qui admettent l'action stimulante de l'éther, ne se sont guère préoccupés de la façon dont l'éther exerçait son action. D'ailleurs les théories qui ont été émises à ce sujet sont des plus variées et souvent contradictoires.

C'est pour ces raisons qu'il nous a paru intéressant de reprendre à nouveau l'étude complète de cette question.

Pour nos expériences nous n'avons pas utilisé la voie stomacale, car l'éther irrite fortement la muqueuse et les résultats obtenus ne sont pas toujours faciles à interpréter. On pourrait songer à administrer l'éther en inhalation, mais ici encore, en plus de ce fait que le dosage est très difficile, l'éther est un irritant assez notable, les animaux poussent des cris et s'agitent et il n'est pas aisé dans ces conditions d'analyser les résultats obtenus.

Nous avons pratiqué quelques expériences en utilisant l'éther en injection sous-cutanée. Mais ici encore des causes d'erreur sont possibles : action réflexe, résorption plus ou moins rapide; aussi nous sommes-nous presque toujours servis de la voie sanguine : veineuse et artérielle.

Les chiens sur lesquels nous expérimentons reçoivent $1/2$ à 1 centigramme de morphine par kilogramme d'animal. On donne un peu de chloroforme au début de l'opération. Dans un certain nombre d'expériences nous n'avons pas administré de morphine et les résultats sont demeurés sensiblement analogues.

Injectons sous-cutanées d'éther chez le chien normal.

Les animaux en expérience pèsent 8 à 12 kilogrammes, la pression artérielle est prise à la carotide au moyen d'un manomètre à mercure et inscrite sur le rouleau enfumé de l'appareil de HÉRING.

L'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de $1/10$, $2/10$, $3/10$ de centimètre cube d'éther pur nous a paru constamment dépourvue d'action; la pression et le pouls ne se modifient pas, il n'y a pas d'agitation, le rythme respiratoire reste le même.

Si l'on injecte des doses plus considérables $1/2$ à 1 centimètre cube les résultats sont totalement différents. On constate après un temps variant de 2 à 5 minutes une élévation de la pression artérielle souvent peu considérable (quelques millimètres), mais pouvant atteindre un centimètre et demi; en même temps le pouls s'accélère dans la moitié des cas. Il n'y a pas d'agitation. La respiration est parfois un peu plus profonde et plus accélérée.

Toutefois les modifications de la pression sanguine ne s'observent que dans la moitié des cas. L'amplitude de la pulsation ne nous a jamais paru être augmentée.

En introduisant sous la peau des quantités plus notables encore d'éther pur (2-10 centimètres cubes) les résultats sont encore différents. On ne constate plus de hausse de pression; bien au contraire celle-ci descend souvent de quelques millimètres. Comme précédemment le pouls s'accélère, sans que l'amplitude de la pulsation soit modifiée. Le chien

s'agit d'une façon plus ou moins considérable; la respiration devient souvent plus fréquente et plus profonde, parfois convulsive. Dans la suite la respiration peut au contraire devenir plus superficielle.

Ces modifications apparaissent également de 2 à 5 minutes après l'injection d'éther.

La durée de l'action de l'éther est très variable; dans certains cas tout rentre dans l'ordre après deux à trois minutes, dans d'autres les changements observés persistent encore 15 et 20 minutes après l'injection. Toutefois lorsque l'on constate une hausse de la pression artérielle, celle-ci est d'habitude très passagère.

Nous publions à titre d'exemple le protocole d'une expérience pratiquée sur un chien de 8 kilogr. La pression est prise au moyen du manomètre à mercure dans la carotide gauche.

Une première injection sous-cutanée de 2 10 de centimètre cube d'éther pur ne donne lieu à aucune modification appréciable.

On pratique ensuite une seconde injection sous-cutanée de 5 10 de centimètre cube d'éther pur. A ce moment la pression est de 13,8 ctm de mercure et le nombre des pulsations est de 18 en 10 secondes.

Deux minutes après on ne constate aucun changement notable. Quatre minutes après l'injection la pression est de 14,3 ctm, avec 17 pulsations en 10 secondes.

Huit minutes après le début de l'expérience la pression est de 15,4 ctm avec 18 pulsations. Après 10 minutes la pression présente une tendance à descendre, elle est alors de 15 centimètres.

Une troisième injection sous-cutanée, celle-ci de 1 centimètre cube, ne donne lieu qu'à de faibles variations de pression. Celle-ci est de 14,6 ctm au moment de l'injection, 14,5 ctm deux minutes après, 15,4 ctm quatre minutes après. Le nombre des pulsations reste invariable.

Une quatrième injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes fait descendre la pression de 15,6 ctm à 13,5 ctm après 10 minutes.

Dans cette expérience on ne constate pas de modifications du pouls. La respiration elle-même est peu influencée si ce n'est à la fin de l'expérience où la respiration paraît plus superficielle.

L'introduction d'éther pratiquée lentement dans le tissu cellulaire sous-cutané du chien au niveau du dos ou de l'abdomen n'est en général pas très douloureuse. Bien au contraire l'injection pratiquée au niveau des membres est très douloureuse. On pourrait se demander si l'injection d'éther pratiquée dans ces conditions ne pourrait agir par voie réflexe et donner lieu à des modifications plus appréciables. Les expériences pratiquées dans ce sens nous ont donné des résultats analogues à ceux que nous venons de rapporter. Il semble donc bien que l'élément douloureux n'intervienne pas ou n'intervienne que d'une façon tout à fait accessoire dans les modifications observées.

Quelques expériences faites chez le lapin nous ont donné des résultats comparables à ceux observés chez le chien mais avec encore moins de constance.

En fait, si nous n'avions que ces expériences nous devrions rester très sceptique en ce qui concerne l'action excito-stimulante de l'éther. En effet, les résultats obtenus sont tout à fait inconstants, les modifications respiratoires, bien que s'observant plus fréquemment sont encore sujettes à de grandes variations. On conçoit dès lors que les auteurs, qui ont opéré uniquement dans ces conditions, n'aient pas tenu compte de ces faibles modifications et aient nié que l'éther puisse exercer une action excito-stimulante.

Pour nous, les modifications indubitables, obtenues dans un certain nombre d'expériences, nous ont engagé à pousser plus loin nos recherches et à observer notamment les phénomènes qui pourraient se produire lors des injections intra-veineuses.

Injectons intra-veineuses d'éther chez le chien normal.

L'injection est pratiquée dans la veine jugulaire externe au moyen d'une seringue graduée munie d'une fine aiguille. On inscrit la pression carotidienne et la respiration. Nous avons utilisé pour nos expériences des solutions d'éther à 8 % (solution saturée) et 4 % dans du liquide physiologique, celles-ci ne donnant pas lieu chez le chien à la formation de caillots ainsi que nous l'avons précédemment établi. (19)

Les chiens soumis aux expériences pesaient de 7 à 12 kil.

Ici encore les résultats sont différents suivant les quantités d'éther injectées.

Une injection intraveineuse de 1 centimètre cube à 1 1/2 centimètre cube de la solution saturée d'éther ne donne en général aucune modification. Parfois on observe une chute de pression très minime avec diminution de l'amplitude des pulsations, le nombre de ces dernières n'est pas modifié. Ces phénomènes se produisent immédiatement après l'injection et ne durent que quelques secondes.

Sous l'influence de doses plus considérables, 2 à 6 centimètres cubes, on constate les modifications suivantes :

Immédiatement après l'injection, la pression subit une chute manifeste. Celle-ci varie de quelques millimètres à 2-3 centimètres. Elle s'accompagne d'une diminution plus ou moins notable de l'amplitude des pulsations et parfois d'une diminution dans leur fréquence.

La chute de pression est d'autant plus accusée que la quantité d'éther injectée a été plus considérable. Puis la plupart du temps assez rapidement (après quelques secondes), dans d'autres cas plus tardivement (1 minute à 1 minute et demie) la pression revient à la normale et la

dépasse. Cette hausse de pression secondaire varie de quelques millimètres à 2 ou 3 centimètres et même plus. Elle s'accompagne souvent d'une accélération du nombre des pulsations. Toutefois nous devons noter que dans quelques expériences nous n'avons pas observé de hausse secondaire de la pression artérielle.

Fréquemment, on constate, accompagnant la hausse de pression, une accélération et une amplitude plus grande des mouvements respiratoires. Parfois il y a un peu d'agitation passagère.

Voici un protocole à titre d'exemple :

Chez un chien de 9,200 kg. nous pratiquons dans la veine jugulaire externe gauche une injection de 2 centimètres cubes de la solution saturée d'éther. La pression avant l'injection est de 15,4 centimètres; le nombre des pulsations est de 21 en 10 secondes.

Presqu'immédiatement après la pression commence à descendre et atteint rapidement 14,4 ctm. de mercure. La pression suit alors une marche ascendante et atteint 16,7 ctm. En même temps les mouvements respiratoires augmentent d'amplitude. Le nombre de pulsations est de 22 en 10 secondes.

Deux minutes après l'injection la pression est de 16,4 ctm. avec 22 pulsations.

Dix minutes après la pression est encore de 16,2 ctm. avec 21 pulsations en 10 secondes.

Après un repos de 15 minutes la pression est de 16,2 ctm. et le nombre de pulsations 21 en 10 secondes.

Nous pratiquons alors une seconde injection intraveineuse de 4 centimètres cubes d'éther à 8 %. La pression subit une légère chute de 4 millimètres; elle remonte ensuite rapidement et atteint 18,4 ctm. avec 23 pulsations en 10 secondes.

Deux minutes après l'injection la pression est de 18 ctm. avec 22 pulsations.

Dix minutes après l'injection la pression est encore de 18,2 ctm. avec 21 pulsations en 10 secondes.

Ici encore les mouvements respiratoires augmentent notablement d'amplitude.

Des injections intraveineuses de 10, 20, 30 centimètres cubes et plus de la solution d'éther à 8 % provoquent immédiatement chez le chien une chute brusque et assez considérable de la pression artérielle. Celle-ci s'accompagne presque toujours d'un ralentissement notable des battements cardiaques, l'amplitude des pulsations est notablement augmentée. Ce tracé ressemble beaucoup à celui que l'on observe fréquemment chez le chien au moment de la mort. D'autres fois le nombre des pulsations n'est guère modifié et leur amplitude est au contraire très atténuée.

Puis la pression tend assez rapidement à revenir d'une façon progressive à la normale sans presque jamais la dépasser.

Au contraire pendant la suite de l'expérience, la pression reste presque toujours inférieure à ce qu'elle était avant la première injection.

On note parfois encore une légère accélération secondaire des battements du cœur.

Il nous a paru intéressant de rechercher par quel mécanisme l'éther provoquait les différents phénomènes que nous venions d'observer :

La chute de pression pourrait être due, comme l'admet Lisin à une vaso-dilatation. Elle peut aussi dépendre d'une action dépressive de l'éther sur le cœur. On ne pourrait guère l'attribuer au ralentissement des contractions cardiaques, car la chute de pression existe alors même que le ralentissement fait défaut.

Nous rapportons comme exemple une expérience faite sur une chienne de 7 kilogr.

La pression carotidienne est avant l'expérience de 14,2 ctm., le nombre des pulsations de 19 en 10 secondes. A la suite d'une injection dans la veine jugulaire externe gauche de 20 centimètres cubes de la solution d'éther à 8 %, la pression tombe rapidement à 5,4 ctm. et l'on constate pendant quelques secondes un ralentissement très accusé des pulsations (11 en 10 secondes). Celles-ci présentent une amplitude très considérable. Après un arrêt passager de la respiration, il apparaît une période de dyspnée très accusée.

Deux minutes après l'injection la pression est remontée à 10,7 ctm., le nombre des pulsations est à ce moment de 26 en 10 secondes.

Sept minutes après l'injection la pression est de 14,4 ctm. avec 26 pulsations en 10 secondes (Voir fig. 1).

Le ralentissement des pulsations pourrait être la conséquence d'une excitation du pneumogastrique ou encore d'une action directe de l'éther sur le cœur. La diminution de l'amplitude des pulsations observée fréquemment ne peut guère s'expliquer que par une action directe de l'éther sur le cœur. D'ailleurs, à priori, il semble bien qu'on doive attribuer à une même cause les premiers phénomènes observés : chute de pression, ralentissement, diminution d'amplitude des pulsations. Vu la rapidité avec laquelle ces modifications se produisent elles ne paraissent guère pouvoir être attribuées à une autre cause qu'à l'action directe de l'éther sur le cœur. L'action dépressive de l'éther sur le cœur isolé est prouvée comme nous l'avons dit antérieurement. Le bien fondé de cette interprétation ressortira d'ailleurs de la suite de nos expériences.

La hausse de pression secondaire peut, elle aussi, s'expliquer de diverses façons. Elle pourrait dépendre d'un renforcement de l'activité cardiaque. L'accélération des battements cardiaques peut également inter-

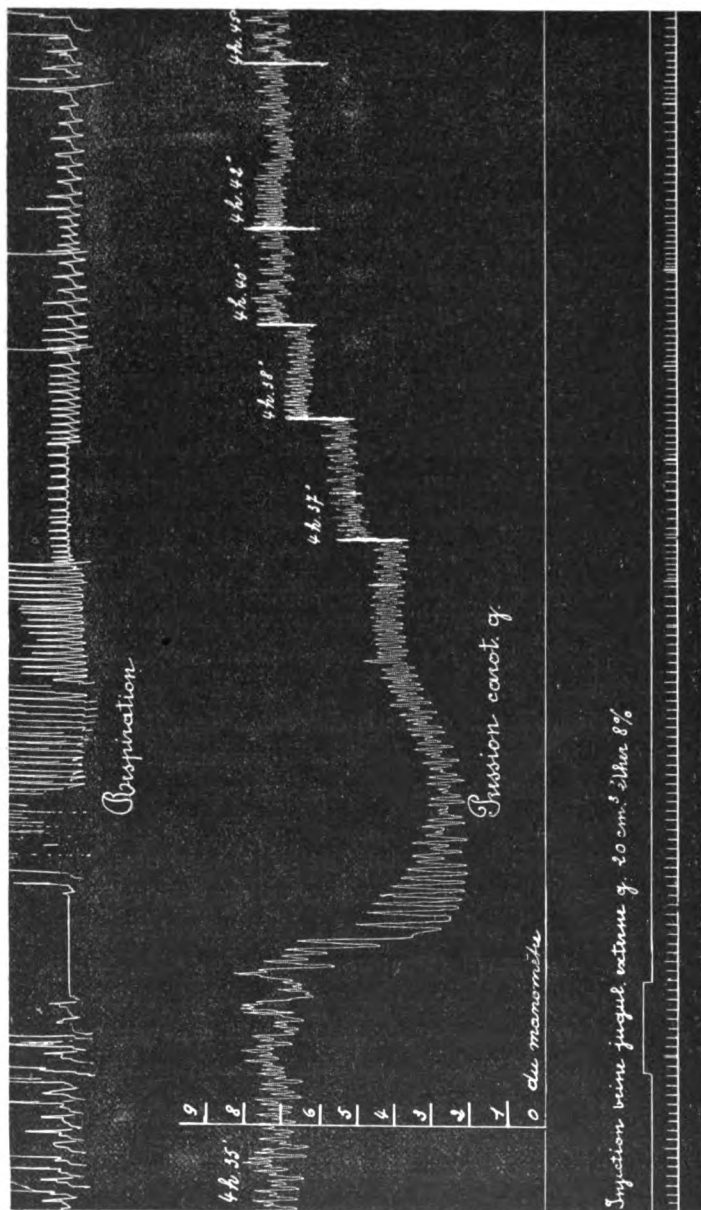


Fig. 1. — Chienne de 7 kilogr. — Pression carotidienne gauche. La respiration est inscrite à l'aide du pneumographe de Knoll.

A 4 h. 35' pression de 14,2 cm. de mercure, 19 pulsations en 10 secondes.

On injecte dans la veine jugulaire externe gauche 20 cm³ d'éther à 8 %.

Immédiatement après l'injection la pression tombe à 5,4 cm. et l'on ne compte plus que 11 pulsations en 10 secondes.

A 4 h. 37'. Pression 10,7 cm. 26 pulsations.

A 4 h. 42'. Pression 14,4 cm. 26 pulsations.

venir. Nous ferons cependant observer que la hausse de pression existe alors qu'il n'y a pas d'accélération. Enfin la hausse de pression peut être due à une vaso-constriction périphérique, que celle-ci soit le résultat d'une action directe de l'éther sur les vaisseaux ou bien la conséquence d'une excitation des centres vaso-moteurs.

Nous devons également essayer de rechercher la cause de l'accélération secondaire qui accompagne souvent la hausse de pression. Est-elle le résultat d'une paralysie des pneumogastriques, d'une excitation des accélérateurs ou simplement d'une action directe sur le cœur ?

Normalement lorsque la pression artérielle tend à monter il y a renforcement de l'action modératrice du vague, ralentissement des battements cardiaques et inversement la diminution de pression s'accompagne d'une accélération des pulsations cardiaques. Ici c'est l'inverse que nous observons.

Dans un certain nombre d'expériences nous avons pratiqué la section des nerfs pneumogastriques au niveau du cou. Dans ces conditions l'injection intraveineuse de la solution saturée d'éther donne des résultats un peu différents. On observe encore la chute de pression mais le ralentissement qui l'accompagne fait constamment défaut. Les pulsations diminuent notablement d'amplitude.

On observe parfois pendant que la pression tend à revenir à la normale un léger ralentissement. Ultérieurement la pression et le nombre des pulsations reviennent à la normale.

Par exemple chez un chien de 7,600 kilogr. après section des pneumogastriques on note que la pression est de 19 ctm. et le nombre de pulsations 24 en 10 secondes.

Après une injection de 30 centimètres cubes dans la veine jugulaire externe la pression tombe à 7 ctm. et le nombre de pulsations est exactement de 24 en 10 secondes pendant la chute.

Trois minutes après, la pression est de 18,7 ctm. et le nombre de pulsations 22 en 10 secondes.

De cette série d'expériences nous pouvons conclure que le ralentissement qui accompagne la chute de pression est le résultat de l'excitation du nerf pneumogastrique. Cette excitation ne nous paraît pas être d'origine centrale. En effet il se produit très rapidement avant que l'éther n'ait eu le temps d'être amené au cerveau par la circulation. Nous verrons d'ailleurs ultérieurement que l'injection carotidienne d'éther ne s'accompagne pas de ralentissement. Il nous paraît plus logique d'admettre que ce ralentissement est le résultat d'une action réflexe partant de l'endocarde. On sait en effet que l'irritation de l'endocarde provoque par voie réflexe une excitation du pneumogastrique, d'où ralentissement.

Le ralentissement peu accusé qu'on observe parfois chez le chien à

pneumogastriques coupés, lorsque la pression tend à revenir à la normale, ne peut guère s'expliquer que par une action directe de l'éther sur le cœur indépendante de toute action nerveuse.

Il nous a paru intéressant de rechercher de nouveau l'action de l'éther sur le cœur isolé. L'éther exerce-t-il réellement sur celui-ci une action dépressive, dans quelles conditions et sous quelle forme celle-ci se manifeste-t-elle ?

Action de l'éther sur le cœur isolé des mammifères.

Nos expériences ont porté sur des cœurs de lapins, de chats et de chiens.

Cœur de lapin. — On utilise pour la circulation artificielle le liquide de Locke. Si l'on introduit dans la circulation des quantités minimales d'éther (par exemple 1 centimètre cube d'une solution à 2 1/2 ‰), on constate déjà une diminution dans l'amplitude des pulsations. Avec 4 centimètres cubes de la même solution on observe rapidement un arrêt du cœur. Puis celui-ci se remet à battre et les pulsations reprennent assez rapidement leur amplitude normale.

Jamais nous n'avons observé de renforcement de l'activité cardiaque : à dose minime, l'éther reste sans action ; à dose forte il exerce une action dépressive manifeste. Sur le cœur de lapin nous n'avons pas observé dans ces conditions de modification dans le nombre des battements cardiaques.

Cœur de chat. — Le cœur est également nourri au moyen du liquide de Locke. Dans ces expériences au lieu d'injecter de l'éther dans la circulation, nous remplaçons à certain moment le liquide de Locke par des solutions variables d'éther dans le liquide de Locke. Lorsqu'on irrigue le cœur avec des solutions renfermant 1,5 centimètre cube à 0,75 centimètre cube d'éther pour un litre, on constate que l'amplitude des pulsations diminue rapidement, puis la fréquence des battements devient moindre et le cœur finit par s'arrêter. On constate assez souvent de l'arythmie. Parfois il existe des pulsations alternantes une grande suivie d'une petite, celle-ci diminue de plus en plus au point de disparaître à un moment donné. Le nombre des pulsations est alors moitié moindre. Lorsqu'on irrigue de nouveau à l'aide de liquide de Locke pur, en général, le cœur se remet à battre comme auparavant. (Voir fig. 2.)

Parfois, cependant, surtout lorsque le cœur a subi pendant un temps assez long l'influence de l'éther, on n'observe plus aucun battement. D'autres fois les pulsations restent moins amples ou présentent une forte arythmie.

En utilisant des solutions de 0,35 à 0,20 centimètre cube pour un litre, on constate encore une diminution manifeste de l'amplitude de la pulsation. Si le liquide contenant de l'éther passe assez longtemps, on

observe encore de l'arythmie et un ralentissement des battements cardiaques.

Sous l'influence du liquide de Locke pur, le cœur rebat comme antérieurement; toutefois ici encore si l'irrigation a été prolongée on observe de l'arythmie ou une amplitude moindre de la pulsation.

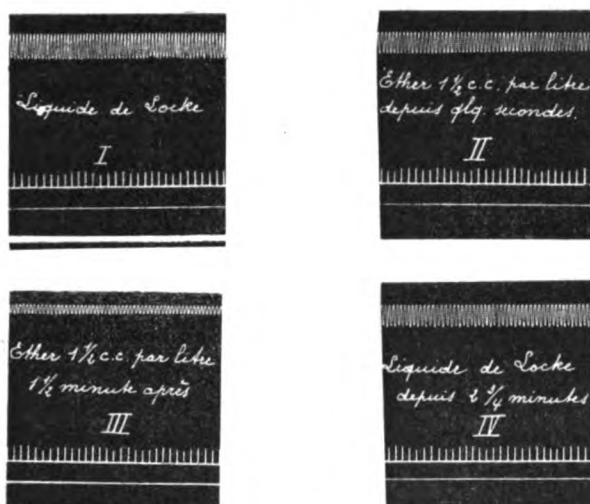


Fig. 2. — Cœur isolé d'un chat de 1,400 kilogr.

En I nourri au moyen du liquide de Locke.

En II et III. Liquide de Locke additionné de 1 cm³ d'éther par litre.

Diminution de l'amplitude des pulsations. Ralentissement.

En IV, nourri par le liquide de Locke pur.

Si au lieu de commencer par nourrir le cœur à l'aide de liquide de Locke pur, on fait passer directement le liquide renfermant l'éther, le cœur se met à battre, mais bientôt l'amplitude des pulsations diminue, la fréquence devient moindre et le cœur peut s'arrêter. Lorsque le liquide de Locke pur passe ensuite, on remarque que les pulsations deviennent plus amples et plus vigoureuses qu'auparavant.

Avec des solutions plus faibles, on n'observe en général aucune action sur le cœur isolé.

Nous voyons donc que sur le cœur isolé du chat l'éther exerce une action défavorable indubitable. Le cœur bat moins énergiquement, l'amplitude des pulsations diminue; il provoque de l'arythmie et du ralentissement des pulsations.

Cœur isolé du chien. — Les résultats obtenus sont identiques que le chien ait été tué par le chloral ou qu'on ait simplement saigné l'animal.

Si on irrigue le cœur au moyen d'une solution d'éther contenant 0,15 centimètre cube par litre, le cœur se met à battre, mais bientôt les

pulsations diminuent d'amplitude et de fréquence. Enfin le cœur s'arrête et se remet à battre lorsque l'on fait passer du liquide de Locke pur.

D'autres fois ces doses restent sans action, mais avec des solutions renfermant 0,25 centimètre cube d'éther par litre on observe constamment une diminution de l'amplitude des pulsations, un ralentissement plus ou moins accusé et presque toujours une arythmie notable.

Il en résulte que sur le cœur isolé du chien l'éther exerce encore une action dépressive des plus manifestes. Nos expériences viennent donc corroborer les résultats des auteurs qui ont étudié l'action de l'éther sur le cœur isolé, à savoir que jamais l'éther n'exerce sur celui-ci d'action excitante directe, mais au contraire déprime plus ou moins violemment sa force contractile et altère son rythme.

Injectons carotidiennes d'éther chez le chien normal.

Dans le but d'éviter l'arrivée de l'éther à dose massive au cœur sur lequel il exerce comme nous venons de le voir une action dépressive, nous avons eu l'idée de pratiquer chez le chien des injections carotidiennes.

On fait les injections vers la tête dans une des carotides à l'aide d'une seringue munie d'une fine aiguille afin de ne pas interrompre la circulation artérielle. La pression est prise au bout central de l'autre carotide. Ici encore nous nous sommes servis de solutions saturées d'éther dans du liquide physiologique.

Lorsqu'on injecte dans l'artère carotide du liquide physiologique seul on n'observe aucun changement.

L'injection de 3 à 6 centimètres cubes de la solution saturée d'éther dans la carotide donne lieu à une hausse de pression manifeste, parfois considérable. Celle-ci est accompagnée dans la plupart des cas d'une accélération plus au moins accusée des battements cardiaques. Ceux-ci paraissent s'exécuter plus énergiquement. En même temps le chien s'agite, la respiration devient plus active, parfois convulsive. Cette action paraît très rapide et n'est pas précédée comme lors des injections intra-veineuses de chute de pression, de diminution d'amplitude des pulsations ou de ralentissement. La hausse de pression persiste pendant un temps assez long. Souvent 15 minutes après l'injection la pression est encore au-dessus de la normale. L'agitation cesse très rapidement. La respiration reste pendant quelque temps plus profonde ou plus accélérée.

Presque tous les chiens réagissent de cette façon aux injections artérielles d'éther. (Voir fig. 3.)

La section des deux pneumogastriques au niveau du cou ne modifie en rien les résultats obtenus.

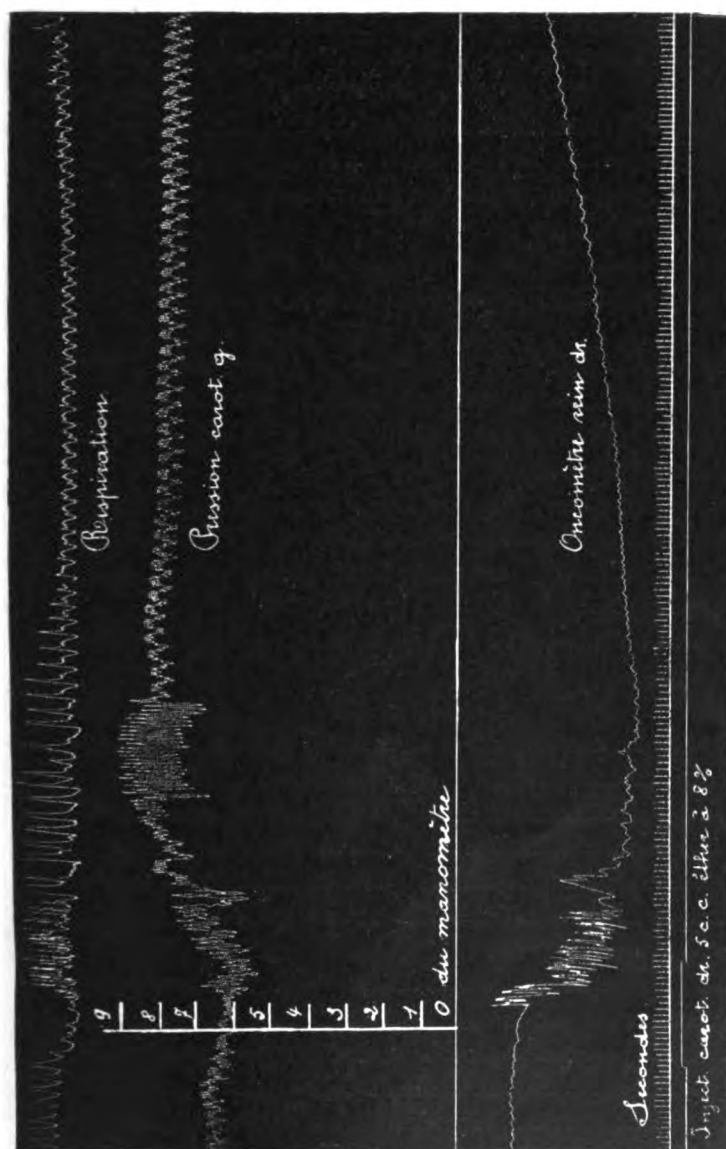


Fig. 3. — Chien de 16 kilogr.

Pression carotidienne gauche. — Tracé oncométrique du rein droit.

On injecte dans l'artère carotide droite 5 cm³ d'éther à 8 %.

La pression de 12.9 cm. atteint rapidement 16 cm.

Le tracé oncométrique du rein suit une marche inverse de la pression.

Nous publions à titre d'exemple une expérience faite sur un chien de 10 kilogr.

Au début de l'expérience la pression carotidienne gauche est de 12,8 ctm. On compte 12 pulsations en 10 secondes.

On pratique à ce moment une injection de 3 centimètres cubes de la solution saturée d'éther dans le bout périphérique de l'artère carotide droite. Immédiatement la pression prend une marche ascendante en même temps que la respiration devient légèrement convulsive. Le pouls s'accélère et l'on peut compter 24 pulsations en 10 secondes. La pression atteint à ce moment 20,3 ctm. de mercure.

Deux minutes après l'injection la pression est de 19,3 ctm., avec 23 pulsations en 10 secondes. La respiration est plus profonde qu'avant l'injection.

Cinq minutes après l'injection la pression est de 16,7 ctm., le nombre de pulsations 20 en 10 secondes. La respiration reste plus active.

Quinze minutes après l'injection la pression est encore de 15 ctm. avec 18 pulsations en 10 secondes.

Chez le même animal après section des pneumogastriques une injection carotidienne de 3 centimètres cubes de la solution d'éther à 8 % donne encore lieu à une hausse manifeste de la pression avec une légère accélération des pulsations.

Comment peut-on interpréter les résultats, en apparence différents, des injections veineuses et artérielles ?

Lorsque nous injectons l'éther dans l'artère carotide vers la tête, il n'arrive plus directement au cœur à dose massive et ne peut pas exercer d'une façon aussi manifeste son action dépressive. C'est ce qui nous explique l'absence de chute de pression, de diminution d'amplitude des pulsations ou de ralentissement. Il nous paraît évident que si ces derniers phénomènes étaient dus à une cause différente de l'action directe de l'éther sur le cœur, ils se manifesteraient aussi bien lors des injections artérielles que veineuses.

La seule action comparable est la hausse de pression s'accompagnant souvent d'accélération des pulsations. Toutefois lors des injections artérielles la hausse de pression est beaucoup plus constante et beaucoup plus accusée que lors des injections intraveineuses.

La raison de ce fait doit être recherchée dans plusieurs causes. Tout d'abord l'éther s'éliminant rapidement et en grande partie par les poumons une partie du produit lors des injections veineuses s'élimine rapidement et ne peut ainsi exercer son action. De plus si l'éther exerce son action par l'intermédiaire du système nerveux central, ce que nous chercherons à élucider dans la suite de nos expériences, l'éther, en injection carotidienne, arrivant plus directement et à dose massive vers les centres nerveux, devra exercer une action beaucoup plus rapide et plus accusée.

Mais à notre avis la cause principale de ce fait réside dans l'action dépressive que l'éther en injection intraveineuse exerce sur le cœur. Nous savons en effet que cette action est d'autant plus accusée que la quantité d'éther injectée est plus considérable et que la concentration de la solution est plus forte. Nous venons de voir qu'en injection carotidienne l'éther, même à petite dose, est capable d'engendrer une hausse de pression parfois très accusée. Dans ces conditions on peut envisager trois éventualités. On conçoit par exemple que des doses faibles d'éther, ne donnant lieu qu'à une minime chute de pression primitive, puissent engendrer dans la suite une hausse de pression plus ou moins accusée. Si la dose d'éther injectée dans la veine jugulaire est plus considérable les deux actions peuvent s'équilibrer et après une chute de pression plus ou moins forte, la pression revient à la normale. Enfin si l'action dépressive est plus accusée encore, celle-ci peut-être prédominante et la pression restera alors pendant un temps plus ou moins long inférieure à la normale. Ainsi s'expliquent d'une façon logique la différence des résultats obtenus suivant le mode d'injection, et l'inconstance apparente des résultats fournis lors des injections intraveineuses.

Mode d'action de l'éther sur la grande circulation.

Dans l'intention de savoir s'il existe sous l'influence des injections d'éther des modifications du calibre des vaisseaux nous avons pris des tracés oncométriques du rein et de la rate.

A la suite des injections intraveineuses d'éther à 8 % dans la veine jugulaire externe on constate qu'à la chute de pression artérielle correspond une chute très accusée à l'oncomètre du rein, puis, alors que la pression tend à revenir à la normale et à la dépasser, la courbe oncométrique subit une ascension plus ou moins accusée, puis redescend de nouveau et reste pendant un certain temps en dessous de la ligne primitive.

D'autres fois la courbe oncométrique suit une marche progressivement descendante alors que la pression est au-dessus de son point de départ. (Voir figure 6. Ce tracé bien que pris chez l'animal après une saignée est comparable à celui qu'on obtient chez l'animal normal.)

On voit de la sorte que la chute de pression primitive n'est pas due à une vaso-dilatation comme le prétend Lisin; en effet elle correspond à une chute à l'oncomètre. Celle-ci s'explique très bien si on admet l'action dépressive sur le cœur. Le tracé oncométrique suivant les variations de pression dues à l'action de l'éther sur le cœur subit une chute, puis tend à revenir à la normale. Mais bientôt il tend de nouveau à descendre et reste en dessous de sa ligne primitive alors que la pression s'est accrue d'une quantité parfois notable. Ce fait indique nécessairement une diminution de volume du rein due à une vaso-constriction.



Nous publions à titre d'exemple le protocole d'une expérience faite sur une chienne de 11 kil. La pression est prise à l'artère carotide gauche. La plume inscrit le tracé oncométrique du rein gauche.

Avant l'expérience la pression moyenne est de 12,1 ctm. On fait alors une injection dans la veine jugulaire externe droite de 4 centimètres cubes d'éther en solution à 8 %. La pression tombe rapidement à 8,8 ctm. pour reprendre immédiatement une marche ascendante et atteindre ainsi 17,6 ctm. Le tracé oncométrique du rein descend d'abord légèrement; puis au moment où la pression artérielle commence à remonter, la chute du tracé oncométrique s'accroît notablement. Ultérieurement les tracés de pression carotidienne et de l'oncomètre reviennent à leur niveau antérieur.

Si l'on prend le tracé oncométrique du rein *lors des injections carotidiennes*, on constate qu'à la hausse de pression artérielle correspond une diminution très accusée de la hauteur du tracé oncométrique. Celle-ci s'effectue en une fois sans interruption et est la conséquence évidente d'une vaso-constriction.

Nous prendrons à titre d'exemple une expérience pratiquée sur un chien de 16 kilogr.

On fait une injection de 5 centimètres cubes d'éther en solution à 8 % dans le bout périphérique de l'artère carotide droite. Le tracé oncométrique est pris au rein droit.

La pression artérielle prise à la carotide gauche est avant l'injection de 12,9 ctm.; elle atteint rapidement 16 ctm. Le tracé oncométrique du rein suit une marche inverse; il descend rapidement à un niveau très inférieur. Ultérieurement il tend à rejoindre son niveau primitif. (Voir fig. 3).

Si comparativement on sectionne les nerfs d'un des deux reins, on voit alors le tracé pléthysmographique de ce rein suivre le tracé de la pression sanguine. (Voir fig. 4).

Les tracés pléthysmographiques de la rate donnent des indications analogues.

Nous publions à titre d'exemple, un protocole d'expérience :

Chez un chien de 12 kilogr. la pression est avant l'expérience de 12 ctm. On fait alors une injection dans la veine jugulaire externe de 5 centimètres cubes de la solution saturée d'éther. Il ne se produit qu'une chute de pression primitive très minime; rapidement au contraire la pression suit une marche ascendante jusqu'à 13,4 ctm. Le tracé oncométrique de la rate qui avant l'injection avait plutôt une tendance à monter, descend rapidement à un niveau de beaucoup inférieur.

Cette expérience nous paraît d'autant plus démonstrative que l'action dépressive de l'éther sur le cœur s'est montrée pour ainsi dire nulle.

De ces expériences nous pouvons déjà conclure que l'éther est un agent vaso-constricteur. Cette vaso-constriction est évidemment un facteur important d'élévation de pression. Cette vaso-constriction se produit certainement par l'intermédiaire du système nerveux, puisqu'elle disparaît après destruction des nerfs du rein. D'autres expériences viendront d'ailleurs confirmer cette façon d'interpréter les phénomènes.

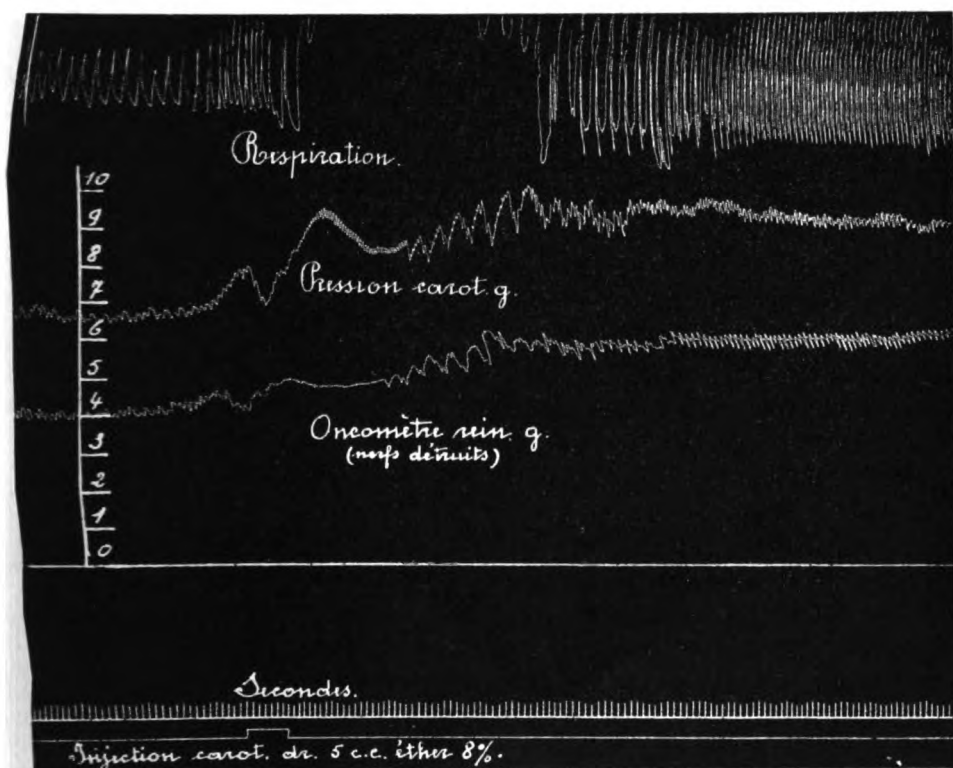


Fig. 4. — Chien de 12 kilogr.

Oncomètre rein gauche; après destruction des nerfs. Une injection de 5 ctm³ d'éther à 8 % dans le bout périphérique de l'artère carotide droite.

Hausse manifeste de la pression sanguine avec accélération des pulsations.

Le tracé oncométrique du rein gauche (les nerfs étant détruits) suit sensiblement le tracé de la pression carotidienne.

Respiration plus fréquente et plus profonde.

Modifications du volume de la patte lors des injections veineuses et carotidiennes d'éther.

Une patte d'arrière d'un chien moyen (préalablement rasée) est introduite dans un pléthysmographe analogue à celui qui chez l'homme sert à prendre les tracés du bras. Afin d'éviter les contractions de la patte et

en général tout mouvement pouvant donner lieu à des erreurs d'interprétation, dans la plupart de ces expériences nos animaux étaient curarisés.

Dans ces conditions on observe que les *injections veineuses* d'éther à haute dose (10, 20 ctm³ et plus de la solution saturée), donnant lieu à une forte chute de pression, s'accompagnent d'une chute parallèle du tracé pléthysmographique (indice d'une diminution de volume du membre). Il n'y a donc pas de vaso-dilatation périphérique; le résultat obtenu ne peut être que la conséquence de l'action dépressive de l'éther sur le cœur.

Lors des *injections carotidiennes* on constate que le tracé pléthysmographique de la patte suit une marche légèrement ascendante en même temps que la pression subit une hausse plus ou moins accusée. Pour expliquer ce fait il faut admettre que les vaisseaux de la patte n'éprouvant pas de résistance bien notable, se laissent dilater passivement sous l'influence de la hausse de pression qui résulte de la vaso-constriction énergétique des vaisseaux de l'abdomen.

Nous avons fait remarquer précédemment qu'au moment de la hausse de la pression artérielle le cœur (surtout lors des injections carotidiennes) paraissait battre plus énergiquement. L'éther sur le cœur isolé agit plutôt d'une façon inverse. Pour expliquer ce fait nous pourrions admettre l'interprétation que donne KOCHMANN (20) d'un phénomène analogue à propos de l'alcool. On admet en général que la lumière des artères coronaires n'est guère influencée par les produits médicamenteux. Il en résulte que l'élévation de la pression aortique augmente le débit des artères coronaires et amène conséquemment un renforcement de l'activité cardiaque. *Le cœur pourrait donc de la sorte être tonifié par l'éther mais d'une façon tout à fait indirecte.*

Action de l'éther sur la pression intracrânienne.

Pour obtenir un tracé pléthysmographique, nous avons procédé de la manière suivante. On trépane un des pariétaux un peu en dehors de la ligne médiane afin de ne pas léser le sinus veineux. On introduit ensuite dans l'ouverture pratiquée un petit bouchon traversé par un tube de verre. Ce bouchon est uni intimement à l'os au moyen de cire à cacheter. Un tube en caoutchouc en relation avec un tambour à levier transmet les modifications de pression.

Lorsque nous injectons de l'éther *dans la veine jugulaire externe* nous remarquons que, en même temps que la pression artérielle diminue, la courbe pléthysmographique subit une ascension manifeste. Dans la suite cette courbe se rapproche de la normale et ses variations ultérieures sont assez comparables aux variations de la pression artérielle.

Prenons à titre d'exemple un chien de 8,200 kilogr. La pression artérielle est prise à la carotide droite. Sous l'influence d'une injection de 10 centimètres cubes d'éther en solution à 8 % dans la veine jugulaire externe gauche la pression qui primitivement était de 14 ctm. descend rapidement jusqu'à 11,6 ctm. Le tracé pléthysmographique du cerveau suit au contraire une marche manifestement ascendante.

Il nous paraissait difficile d'admettre qu'une chute de pression carotidienne pût coïncider avec une hausse de pression cérébrale. Aussi nous a-t-il paru plus logique d'admettre que cette élévation de la courbe pléthysmographique était provoquée par la stase veineuse plus ou moins accusée. En effet lors des injections veineuses l'éther exerçant sur le cœur une action dépressive, la stase veineuse qui en résulte est indéniable. D'ailleurs si nous cherchons à provoquer une chute de pression par excitation du bout périphérique du pneumogastrique, nous voyons qu'à cette chute de pression artérielle (due à l'action du pneumogastrique sur le cœur) correspond une ascension plus ou moins accusée de la courbe pléthysmographique. Ici encore l'ascension de la courbe est due à la stase veineuse.

Si on introduit l'éther *dans l'artère carotide* on remarque qu'à la hausse de pression artérielle correspond une ascension de la courbe du cerveau. Les deux tracés sont en quelques sorte parallèles. Le tracé pléthysmographique du cerveau est en somme comparable à celui du rein éterné.

Il ressort de ce fait que l'élévation de pression artérielle due à l'éther entraîne avec elle une meilleure irrigation du cerveau.

Action de l'éther sur la paroi des vaisseaux rénaux.

Nous avons vu antérieurement que l'éther provoquait une vaso-contriction rénale. Nous avons déjà dit que nous croyons que celle-ci était plutôt le résultat d'une excitation du centre vaso-moteur que d'une action vasculaire.

Il nous a paru tout de même intéressant de rechercher si l'éther n'exerçait pas d'action directe sur la paroi vasculaire. Pour rechercher cette action nous avons réalisé une circulation artificielle à travers les vaisseaux du rein à l'aide d'un mélange de liquide physiologique et de sang défibriné. Nous mesurons les variations de l'écoulement par la veine rénale suivant la méthode décrite par PLUMIER (21) dans ses recherches sur l'action de différents médicaments sur la paroi des vaisseaux pulmonaires.

Si, ayant réalisé une *circulation artificielle à travers le rein d'un chien* de poids moyen, on introduit dans la circulation de faibles quantités d'éther (1 centimètre cube, 2 centimètres cubes, et plus d'éther en solution à 8 % dans du liquide physiologique ou encore de un à quelques dixièmes de centimètre cube d'éther sulfurique pur) on constate une augmentation

momentanée du débit, celle-ci est en rapport avec les doses employées. Cette augmentation de l'écoulement est beaucoup plus considérable que si on injecte du liquide physiologue pur.

Cette augmentation du débit peut être due à une dilation vasculaire ou encore à une diminution du coefficient de frottement du liquide en circulation.

Afin d'élucider ce point nous avons effectué une *circulation artificielle à travers un tube capillaire*.

Les résultats fournis par l'injection d'éther sont tout à fait comparables aux précédents.

Il semble donc bien que l'éther ne modifie en rien le calibre des vaisseaux en dehors de l'action du système nerveux central.

Action de l'éther après section de la moelle.

Nous avons pratiqué chez le chien un certain nombre d'expériences après section de la moelle à la région cervicale supérieure.

L'injection d'éther *dans la veine jugulaire externe* donne dans ces conditions une chute de pression plus ou moins passagère avec pulsations plus petites sans modification dans leur nombre.

Puis la pression revient à la normale sans jamais la dépasser.

L'injection d'éther en solution à 8 % *dans l'artère carotide* ne donne lieu à aucun changement.

Nous citerons à titre d'exemple une expérience faite sur un chien de 9 1/2 kilogr. La moelle est sectionnée à la région cervicale supérieure. On pratique la respiration artificielle.

On injecte dans la veine jugulaire externe gauche 4 centimètres cubes de la solution saturée d'éther. La pression artérielle avant l'injection est de 3,15 ctm., le nombre de pulsations est de 26 en 10 secondes. Quelques secondes après la pression descend à 2,65 ctm., le nombre de pulsations est de 25 en 10 secondes. L'amplitude des pulsations est manifestement diminuée.

Sept minutes après l'injection la pression est de 2,95 ctm., le nombre des pulsations reste invariablement de 25 en 10 secondes. A aucun moment on ne constate de hausse de la pression artérielle.

Une injection carotidienne de 3 centimètres cubes d'éther à 8 % pratiquée peu après chez le même animal, demeure totalement sans effet.

Il ressort de là que la hausse de pression, résultat de la vasoconstriction, est bien due à l'excitation du centre vaso-moteur, puisqu'elle ne se produit plus après avoir éliminé l'action de ce centre par la section de la moelle. Dans cette série d'expériences on constate encore que l'éther exerce en injection veineuse une action dépressive sur le cœur.

On peut arriver au même résultat *chez le lapin* en liant les vaisseaux

partant de la crosse de l'aorte. Après un temps relativement court le centre vaso-moteur est paralysé par anémie bulbaire.

Dans ces conditions les injections d'éther en solution donnent des résultats comparables à ceux qu'on observe chez le chien après section de la moelle.

Nous donnons comme exemple une expérience faite chez un lapin de 3,500 kilogr. Les vaisseaux partant de la crosse de l'aorte sont liés à l'exclusion de la carotide droite où l'on prend la pression, L'anémie cérébrale amène rapidement une paralysie des centres respiratoire et vasomoteur. On pratique la respiration artificielle. A ce moment la pression carotidienne est de 3, 4 ctm.

Une injection dans la veine jugulaire externe droite de 5 centimètres cubes d'éther à 4 % provoque une chute manifeste de pression (2, 5 ctm.) avec diminution de l'amplitude des pulsations. Dans la suite la pression remonte jusqu'à 3,3 ctm. et les pulsations reprennent leur amplitude primitive. Jamais la pression ne dépasse son point de départ.

Le nombre des pulsations ne paraît pas être influencé.

Action des nerfs accélérateurs.

Nous avons vu que dans un certain nombre d'expériences on constatait en même temps qu'une hausse de pression une accélération plus ou moins marquée des pulsations cardiaques. Nous nous sommes évidemment demandés si les nerfs accélérateurs n'intervenaient pas dans la production de cette accélération.

Afin d'éliminer les accélérateurs nous avons pratiqué la section bilatérale de l'anse de Vieussens.

Lorsque, dans ces conditions, nous injectons de l'éther les résultats observés sont les mêmes que précédemment, l'accélération apparaît tout aussi fréquemment.

Voici par exemple un chien de 8,500 kilogr. Après ouverture de la poitrine nous avons sectionné les anses de Vieussens. On pratique la respiration artificielle.

Avant l'injection la pression prise à la carotide gauche est de 9,5 ctm. le nombre des pulsations est de 21 en 10 secondes.

Consécutivement à une injection carotidienne de 6 centimètres cubes d'éther à 8 % la pression suit une marche ascendante. Une minute et demie après la pression atteint 13 ctm. et l'on compte 24 pulsations en 10 secondes. Deux minutes et demie après le début la pression artérielle est de 14,8 ctm., le nombre de pulsations 23 en 10 secondes. Après 7 minutes on compte 25 pulsations.

Douze minutes après l'injection la pression est de 9,9 ctm. et l'on ne compte plus que 20 pulsations en 10 secondes. Pendant la durée de

la hausse de pression l'amplitude des pulsations s'est manifestement accrue.

Si nous sectionnons en même temps et les accélérateurs et les pneumogastriques, les résultats restent les mêmes.

Chez un chien de 8,600 kilogr. nous sectionnons les pneumogastriques et les anses de Vieussens. Nous refermons ensuite la poitrine au moyen de fortes pinces et le chien respire normalement. La pression prise à l'artère carotide gauche est avant l'injection de 8,6 ctm. de mercure. On compte 26 pulsations en 10 secondes.

Nous injectons à ce moment dans la carotide droite 5 centimètres cubes d'éther à 10 %. La pression monte rapidement au point d'atteindre bientôt 22,2 ctm. Le nombre des pulsations est alors de 33 en 10 secondes.

En même temps la respiration devient beaucoup plus active et les pulsations acquièrent une amplitude plus considérable.

Il en résulte que les nerfs accélérateurs ne paraissent pas être influencés par les injections d'éther.

Action de l'éther chez le chien après la saignée.

Mademoiselle OCOUNKOFF (22) avait déjà constaté que des chiens ayant subi une ou plusieurs fortes saignées revenaient rapidement à eux après des injections sous-cutanées d'éther.

Dans les expériences qui vont suivre nous avons cherché à nous rendre compte de la réalité de cette action. Nous avons réalisé dans ce but un grand nombre d'expériences en utilisant les voies sous-cutanée, veineuse et artérielle.

On sait (FRÉDÉRICQ et NUEL (23)) que sous l'influence de la saignée « la pression artérielle baisse immédiatement, mais remonte bientôt (au moins chez le chien) presque au niveau primitif. Le système vasculaire possède en effet la propriété de s'adapter jusqu'à un certain point par voie vaso-motrice au volume variable de son contenu sanguin : il y a contraction des vaisseaux quand la masse du sang diminue par suite d'une saignée ». A ce facteur il faut ajouter « l'accélération des battements du cœur, ainsi que la résorption extrêmement rapide de lymphe interstielle, qui vient combler presque immédiatement le déficit de sang. » De ce fait il découle que sans prendre de tracé de pression et sans faire d'expériences nombreuses et variées on ne peut affirmer avec certitude que l'éther intervienne d'une façon quelconque dans le rétablissement de la pression artérielle qui suit la saignée.

Aussi, dans nos recherches, avons-nous toujours attendu après la saignée un temps assez long (de 10 à 30 minutes) afin que la pression soit revenue à un état stationnaire. Ce n'est que lorsque nous avons constaté,

en prenant à différents intervalles des tracés de pression artérielle, que cette pression n'avait plus de tendance à s'accroître que nous pratiquions les injections d'éther.

Nous avons effectué des saignées variant de 100 à 250 centimètres cubes pour des chiens de 7 à 12 kilogr. Lorsque la saignée n'est pas trop considérable la pression artérielle remonte rapidement et après 3 à 6 minutes demeure stationnaire. Elle reste toutefois quelques centimètres en dessous de la pression primitive. Après une forte saignée au contraire la pression n'a guère de tendance à monter, elle reste pendant longtemps à un niveau très bas, 2 à 4 centimètres de mercure.

Action des injections sous-cutanées.

Les résultats obtenus après l'injection d'éther sous la peau chez l'animal saigné sont tout aussi inconstants que chez le chien normal. Dans la moitié des cas, à peu près, on n'observe aucun changement.

Nous dirons dès à présent que les résultats ont été négatifs surtout dans les expériences où la pression est descendue très bas après une saignée notable.

Dans le cas où normalement déjà la pression n'a guère de tendance à revenir vers la normale les injections sous-cutanées d'éther demeurent constamment sans effet.

Comme chez l'animal intact, on constate assez fréquemment *après une saignée moyenne* que l'injection sous-cutanée amène des modifications notables. Il se produit une hausse de pression pouvant atteindre plus de deux centimètres. Celle-ci est dans quelques cas accompagnée d'une accélération plus ou moins accusée des pulsations.

Ces changements apparaissent de 2 à 5 minutes après l'injection et sont précédés dans certains cas d'une légère chute de pression.

C'est ainsi que chez un chien de 8 Kg. (voir fig. 5) nous avons pratiqué une saignée de 150 centimètres cubes. La pression qui auparavant atteignait 17,6 centimètres de mercure descend à 2,4 centimètres. Elle remonte rapidement et après 15 minutes elle reste stationnaire aux environs de 9 cm.

Le nombre des pulsations est à ce moment de 29 en 10 secondes. Nous pratiquons alors une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'éther pur. Tout d'abord on ne constate aucune modification. Dans la suite la pression descend légèrement et est de 8 centimètres une minute après le début de l'injection. Le nombre des pulsations est de 28 en 10 secondes.

Peu après la pression artérielle prend une marche progressivement ascendante. Trois minutes après l'injection elle est de 10,6 centimètres. Le pouls est de 30 en 10 secondes.

Dix minutes après le début de l'expérience la pression atteint 11,7 centimètres. Le pouls est un peu accéléré : 36 pulsations en 10 secondes. Dans la suite il ne se produit plus aucune modification.

Fig. 5. — Chien de 8 kilogr. — Pression carotide gauche.



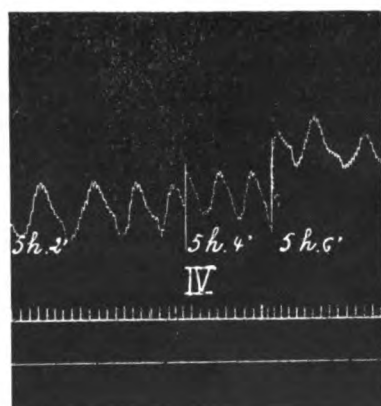
I.
Avant la saignée
4 h. 44' 17,6 ctm de pression.



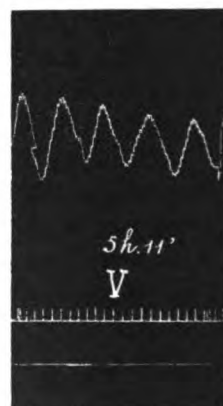
II.
15 min. après une saignée
de 150 ctm³.
Pression 9 ctm.



III.
5 h. 1' pression 9 ctm.
29 puls. en 10''. Injection
sous-cut. 1 ctm³ d'éther
sulfurique pur.



IV.
5 h. 2'. Pression 8 ctm. 28 pulsations.
5 h. 4'. Pression 10,6 ctm. 30 pulsations.
5 h. 6'. Pression 11 ctm.



V.
5 h. 11'. Pression 11,7 ctm.
36 puls. en 10 secondes.

Injectons d'éther dans la veine jugulaire externe.

Dans les expériences qui vont suivre nous devons encore distinguer les animaux ayant subi une forte saignée et dont la pression reste très

basse de ceux qui n'ont eu qu'une saignée moyenne et dont la pression bien qu'inférieure à la normale est cependant revenue à un niveau moyen.

Dans le premier cas les injections intraveineuses d'éther ne nous ont jamais donné aucun résultat appréciable. On remarque seulement après l'injection les phénomènes de dépression que l'éther produit sur le cœur et que nous avons signalés dans la première partie de ce travail.

Après une saignée moyenne les résultats obtenus sont notablement différents.

Ici encore les injections intraveineuses inférieures à 1 1/2 centimètre cube de la solution saturée d'éther restent sans effet.

Les injections de quantités plus considérables donnent les résultats suivants :

Tout d'abord l'action dépressive se marque d'autant plus accusée que la dose d'éther injectée a été plus considérable. Puis après une à deux minutes, parfois beaucoup plus tôt, la pression commence à monter d'une façon progressive au point de dépasser après 5 à 10 minutes de plusieurs centimètres le niveau antérieur. Dans quelques cas, mais d'une façon inconstante, le pouls s'accélère. La respiration devient en général plus fréquente et surtout plus profonde.

Une seconde et une troisième injections sont encore capables d'élever ultérieurement la pression artérielle.

La double vagotomie cervicale n'est en rien capable, comme nous l'avons déjà observé plus haut, de modifier les résultats de l'injection intraveineuse d'éther.

Ces résultats s'observent d'une façon pour ainsi dire constante.

Nous prendrons à titre d'exemple une expérience pratiquée chez un chien du poids de 7,750 kilogr. Il a reçu avant l'expérience un demi centigramme de morphine par kilogramme. On donne un peu de chloroforme pour préparer l'animal.

On pratique à l'artère crurale une saignée de 160 centimètres cubes. Vingt minutes après la pression qui avant la saignée était de 18,6 ctm., est revenue à 9,1 ctm. et ne présente plus aucune tendance à monter. Le nombre de pulsations en 10 secondes est de 15.

Une première injection dans la veine jugulaire externe de 2 centimètres cubes de la solution saturée d'éther reste absolument sans effet.

On pratique ensuite une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes. La pression subit d'abord une légère chute et arrive rapidement à 8,3 ctm. Le nombre des pulsations est toujours de 15 en 10 secondes.

Une minute après l'injection la pression est de 9,9 ctm., avec 17 pulsations en 10 secondes.

Deux minutes après le début la pression est de 10,2 ctm. et le nombre de pulsations 17 en 10 secondes.

Trois minutes après la pression est de 10,6 ctm., avec 17 pulsations. Sept minutes après elle atteint 11,3 ctm., avec 17 pulsations en 10 secondes.

Dans la suite la pression redescend à 10,7 ctm. avec 17 pulsations en 10 secondes. On pratique à ce moment une troisième injection veineuse de 6 centimètres cubes. Après trois minutes la pression atteint 12,6 centimètres et le nombre de pulsations arrive à 23 en 10 secondes.

Une quatrième injection veineuse, celle-ci de 8 centimètres cubes provoque encore une élévation de la pression artérielle.

On pratique ensuite la section au niveau du cou des deux pneumogastriques.

Une injection intraveineuse de 4 centimètres cubes d'éther à 8 % élève la pression de 14,1 ctm. à 16,2 ctm.

La pression reste ensuite stationnaire à 16 ctm., avec 25 pulsations en 10 secondes. On pratique alors une dernière injection de 10 centimètres cubes d'éther à 8 %. Rapidement la pression descend à 14,2 ctm. avec 24 pulsations.

Deux minutes après la pression artérielle atteint 18,2 ctm., le nombre de pulsations est de 27 en 10 secondes. Dans la suite il ne se produit plus aucune modification.

On voit donc d'après ces expériences que l'éther en injection intraveineuse est capable d'élever la pression d'une quantité notable chez le chien ayant subi une saignée déjà considérable. Cette action est beaucoup plus manifeste que chez l'animal intact. La hausse de pression que l'on observe est plus constante et plus considérable.

Injections carotidiennes d'éther chez le chien après la saignée.

L'éther en injection carotidienne ne nous a jamais paru exercer une action quand après la saignée la pression restait invariablement inférieure à deux ou trois centimètres de mercure.

Dans les cas de saignée moyenne les résultats sont en tous points comparables à ceux qu'on observe chez l'animal intact.

Il suffit parfois d'une injection artérielle de 1 centimètre cube de solution d'éther à 8 % pour observer une hausse de pression. Celle-ci est parfois très considérable et persiste pendant un temps très long. Elle peut s'accompagner d'une accélération du pouls et d'un peu de dyspnée. Le cœur paraît encore se contracter plus énergiquement. Les tracés indiquent nettement une plus grande amplitude des pulsations cardiaques.

La section des pneumogastriques reste sans influence.

Nous publions à titre d'exemple un protocole d'expérience :

Une chienne de 10,500 kgr. présente avant l'expérience une pression carotidienne de 20,8 ctm. On pratique une saignée de 100 centimètres

cubes. Peu après on sectionne les pneumogastriques au niveau du cou. Lorsque la pression artérielle reste stationnaire à 12,6 ctm., on injecte dans l'artère carotide droite 10 centimètres cubes de la solution à 8 % (une injection antérieure de 10 centimètres cubes de liquide physiologique reste sans action). Le nombre des pulsations est alors de 37 en 10 secondes.

Immédiatement la pression arrive à 12 centimètres. (Cette chute de pression ne peut guère être attribuée qu'au fait qu'une partie du liquide a reflué vers le cœur et y a exercé une légère action dépressive). Mais bientôt la pression monte au point d'atteindre rapidement 18,7 centimètres. Le nombre des pulsations est alors de 36 en 10 secondes.

Cinq minutes après, la pression est encore de 16 ctm. et le nombre de pulsations de 35 en 10 secondes.

Les injections artérielles d'éther augmentent donc la pression sanguine chez l'animal saigné comme chez le chien normal. L'action est beaucoup plus rapide et plus accusée que lors des injections intraveineuses.

Les tracés pléthysmographiques du rein et de la rate indiquent nettement une vaso-constriction plus ou moins énergique.

Chez un chien de 16 Kilogr. (Voir fig. 6) nous avons pratiqué une saignée de 220 centimètres cubes. Lorsque la pression est stationnaire aux environs de 5,8 ctm. nous injectons dans la veine jugulaire externe 5 centimètres cubes de la solution d'éther à 8 %. On prend le tracé oncométrique du rein droit. La pression descend jusqu'à 5 ctm., puis suit rapidement une marche ascendante. La courbe pléthysmographique du rein subit tout d'abord une chute, puis au moment où la pression remonte la courbe tend également à remonter mais bientôt cependant elle descend de nouveau jusqu'à un niveau inférieur.

Dans la suite la pression redescend, en même temps que le tracé oncométrique suit inversement une marche ascendante.

Le protocole suivant donne les résultats d'une expérience faite sur un chien de 7,500 kilog. On a pratiqué 15 minutes auparavant une saignée de 100 centimètres cubes. On inscrit en même temps les tracés oncométriques de la rate et du rein. Sous l'influence d'une injection carotidienne de 2 centimètres cubes de la solution saturée d'éther il se produit une hausse manifeste de la pression sanguine en même temps que les courbes pléthysmographiques suivent inversement une marche descendante (indice évident d'une diminution de volume de la rate et du rein).

Nous avons vu que l'éther exerçait son action en provoquant une vaso-constriction suite d'une excitation du centre vaso-moteur.

Cette vaso-constriction qui normalement chez l'animal saigné a déjà

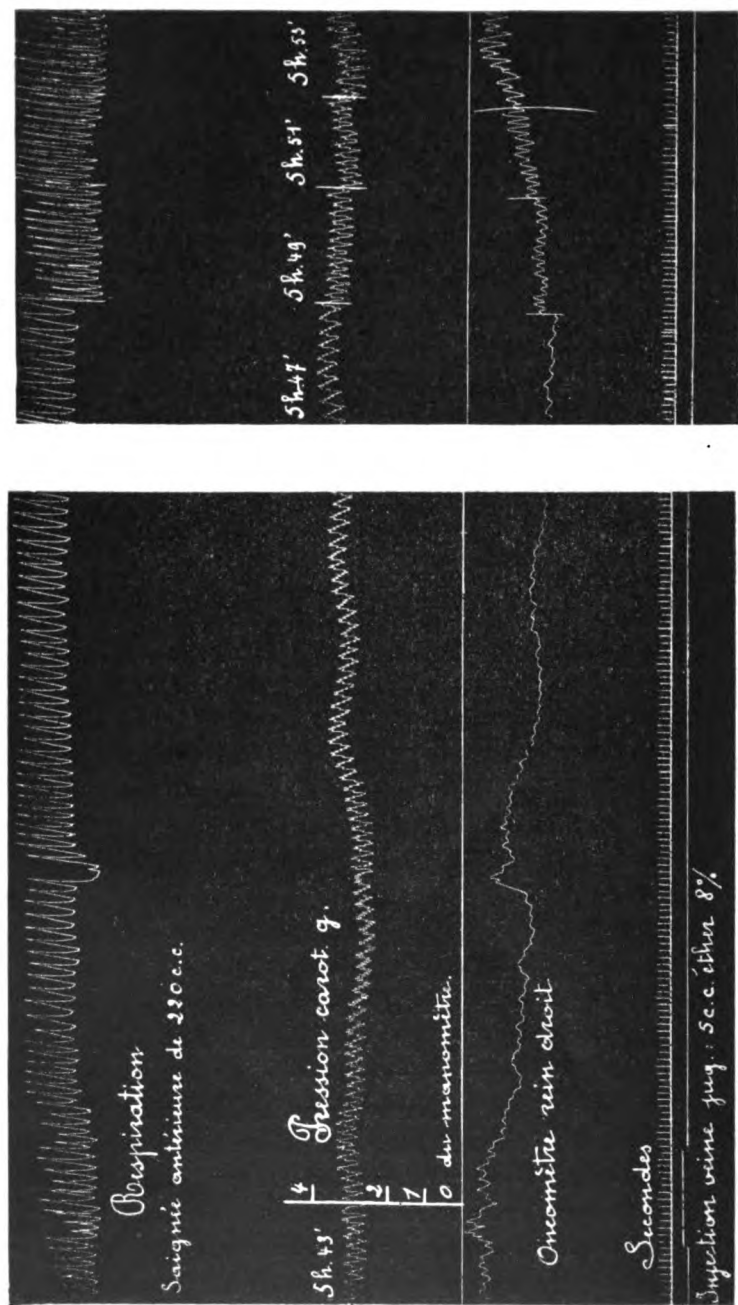


Fig. 6. — Chien de 16 kilogr. Saignée de 220 ctm³. Pression carotidienne gauche. Tracé oncométrique du rein droit.

5 h. 43'. La pression est de 5.8 ctm. Injection dans la veine jugulaire externe de 5 ctm³ d'éther à 8 %. Immédiatement après la pression descend à 5 ctm, puis remonte rapidement au point d'atteindre 7.4 ctm à 5 h. 47'.

Le tracé oncométrique subit d'abord une chute, puis, au moment où la pression suit une marche ascendante, tend à remonter. Bientôt cependant, la courbe descend de nouveau jusqu'à un niveau inférieur.

Dans la suite la pression redescend pendant que le tracé oncométrique suit inversement une marche ascendante.

une tendance à se faire, est donc activée d'une façon manifeste sous l'influence des injections d'éther, faiblement et d'une façon inconstante quand on utilise la voie sous-cutanée, d'une façon manifeste lors des injections intraveineuses et artérielles.

Conclusions.

1°. — L'éther pur en injection sous-cutanée chez le chien normal est capable d'engendrer une élévation de la pression artérielle. Celle-ci est toujours relativement peu accusée. Elle peut être accompagnée d'une accélération des pulsations.

2°. — L'éther en injection intraveineuse provoque d'abord un abaissement de la pression artérielle, bientôt suivi d'une hausse plus ou moins considérable. La chute de pression s'accompagne d'une diminution de l'amplitude des pulsations ou encore d'un ralentissement. La hausse de pression s'accompagne parfois d'une accélération.

3°. — Le ralentissement qui accompagne la chute de pression lors des injections veineuses de doses élevées d'éther est le résultat de l'excitation réflexe du pneumogastrique.

4°. — L'éther exerce sur le cœur isolé une action dépressive qui se manifeste par une diminution dans l'amplitude des pulsations, par un ralentissement plus ou moins accusé pouvant aller jusqu'à l'arrêt complet et par des irrégularités dans le rythme.

5°. — La chute de pression observée au début des injections intraveineuses n'est pas due à une vaso-dilatation, mais bien à l'action dépressive de l'éther sur le cœur. Les tracés pléthysmographiques du rein, de la rate et de la patte au lieu de subir une ascension comme dans la vaso-dilatation, subissent au contraire une chute d'autant plus marquée que la dose d'éther injectée a été plus considérable.

6°. — La hausse de pression est due à une vaso-constriction, ainsi que le renseignent les tracés pléthysmographiques.

7°. — La vaso-constriction n'est pas la conséquence d'une action directe de l'éther sur la paroi vasculaire.

8°. — L'éther en injection carotidienne provoque une hausse de pression notable qui n'est pas précédée de chute de pression ni de ralentissement. Cette élévation de pression s'accompagne d'une activité plus grande de la contraction cardiaque et souvent d'une accélération des pulsations.

9°. — La hausse de pression s'accompagne ici encore de vaso-constriction.

10°. — L'éther n'exerce aucune action après section de la moelle

chez le chien ou après ligature des vaisseaux partant de la crosse de l'aorte chez le lapin.

11^o. — La vaso-constriction est le résultat de l'excitation par l'éther du centre vaso-moteur.

12^o. — L'élévation de la courbe pléthysmographique du cerveau au début de l'injection intraveineuse, est le résultat de la stase sanguine provoquée par l'action dépressive de l'éther sur le cœur.

13^o. — L'élévation de pression qui accompagne les injections artérielles donne lieu à une ascension de la courbe pléthysmographique du cerveau, indice d'une circulation plus active.

14^o. — L'accélération des pulsations observée parfois à la suite des injections d'éther persiste encore après section des pneumogastriques et des nerfs accélérateurs.

15^o. — Après la saignée l'éther exerce chez le chien une action analogue à celle observée chez l'animal intact. Dans ce cas, l'élévation de la pression artérielle se produit d'une façon plus active et plus constante.

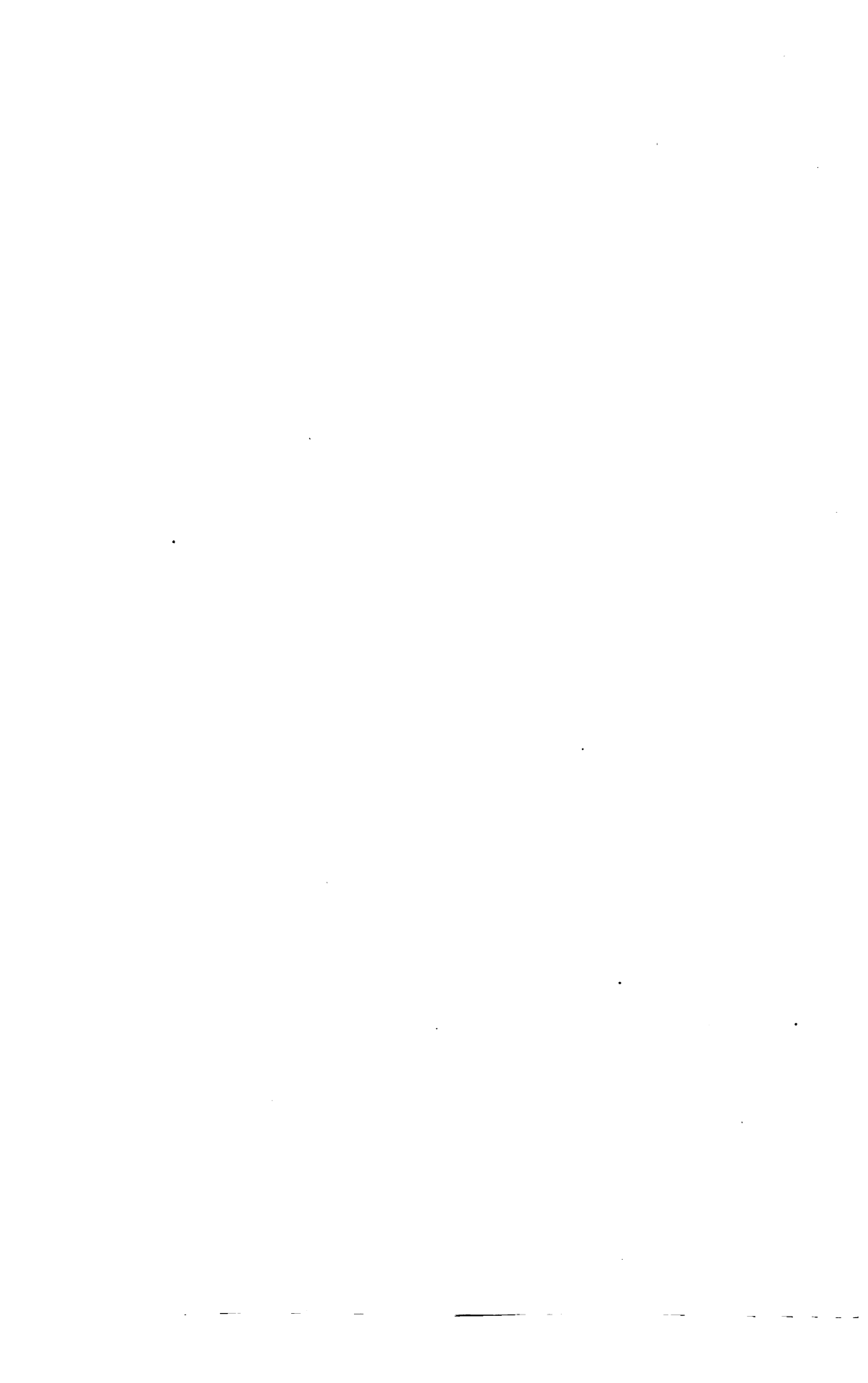
16^o. — Lorsque la saignée a été très considérable, au point que la pression demeure à un très faible niveau, l'éther n'exerce plus aucune action.

17^o. — Sous l'influence de l'éther, les mouvements respiratoires deviennent plus profonds et parfois s'accélèrent.

Bibliographie.

1. MANQUAT : Traité de thérapeutique. Tome II, p. 332.
2. HEINZ : Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmacologie. Tome II, p. 247.
3. HEINZ : Idem. Tome I, p. 977.
4. HEINZ : Idem. Tome II, p. 235.
5. SCHMIEDEBERG : Grundriss der Pharmacologie. 5. Auflage. p. 30.
6. HEINZ : Idem. Tome I, p. 977.
7. PASSLER : Deutch. Arch. f. klin. Med., Bd. 64. *Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten.*
8. GOTTLIEB : Verh. d. XIX Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1901. *Herzmittel und Vasomotorenmittel.*
9. SAHLI : Idem. *Herzmittel und Vasomotorenmittel.*
10. OCOUNKOFF : *Rôle physiologique de l'éther.* Dissertation de Paris. 1877.
11. ARLOING : *Recherches expérimentales et comparatives sur l'action du chloral, chloroforme et éther.* Dissertation de Lyon 1879.
12. POUCHET : *Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale.* 1^{re} Série. p. 297.

13. PENZOLDT : cité par Heinz. Tome I, p. 977.
14. LISIN : Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.
Recherches expérimentales sur les médicaments cardio-vasculaires. Vol. XVII, p. 486.
15. CLAUDE BERNARD, S. RINGER, G. ROBERTSON, KRONECKER : Dictionnaire de Physiologie de RICHET. Tome V, p. 878.
16. DIEBALLA : Arch. für experiment. Pathol. und Pharmakol. *Ueber die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe auf das Froschherz.* Tome XXXIV, p. 146.
17. BOCK : Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. *Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolirte Säugethierherz.* Tome XLI, p. 172.
18. LOEB : Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. *Die Wirkung des Alcohols auf das Warmblüterherz.* Tome LII, p. 477.
19. DEROUAUX : Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. *Sur quelques modifications du sang sous l'influence de l'éther.* N° 4, 1907.
20. KOCHMANN : Archives internat. de Pharmacod. et de Thérapie. *Die Einwirkung des Alcohols auf das Warmblüterherz.* Vol. XIII, p. 355.
21. PLUMIER : Journal de Physiologie et de Pathologie générale. *Action de l'adrénaline sur la circulation cardio-pulmonaire.* Tome IV, 1904, p. 654-670.
22. OCOUNKOFF : Loc. cit.
23. FREDERICQ et NUEL : *Éléments de Physiologie humaine.* 1899, p. 57.



Ricerche farmacologiche su alcuni composti di guaiacolo.

DEL

Dr G. B. VALERI

Aiuto.

Le ricerche sui composti di guaiacolo che formano argomento di questa nota rappresentano la continuazione di una serie di studi eseguiti dal Prof. MARFORI (1) e dai suoi allievi sul guaiacolo e sui suoi derivati.

PROVESANA (2) che studiò i prodotti più in uso all'epoca delle sue ricerche, concluse che i composti insolubili — *carbonato, fosfato, benzoil-guaiacolo* — non vengono quasi affatto assorbiti nelle vie digerenti del cane, ma si trovano *inalterati nelle feci* quasi nella stessa quantità in cui vennero somministrati. Nel tubo digerente dell'uomo vengono decomposti in piccolissima quantità ed il guaiacolo messo in libertà è assorbito. Secondo lo stesso autore il *gujasanol* viene decomposto nel liquido pancreatico artificiale ed è probabile avvenga lo stesso nell'intestino in condizioni normali. Dopo la somministrazione del gujasanol si trova nell'urina una forte quantità di guaiacolo. Il *tiocolo*, al contrario, non si decompone nei liquidi digerenti artificiali ed è da presumersi che un comportamento analogo tenga nell'organismo; certo si è che nell'urina non si trova guaiacolo dopo somministrazione del preparato anche in quantità notevoli.

I risultati del PROVESANA vennero confermati per quanto riguarda il tiocolo dalle ricerche di KNAPP e SUTER (3) i quali trovarono che questo prodotto non si scinde per azione dei fermenti pancreatici, non arresta la putrefazione e non si ritrova guaiacolo nelle urine in seguito alla sua somministrazione.

Per il carbonato di guaiacolo i suddetti autori trovarono che si scinde abbastanza bene nel tubo digerente dell'uomo ed il guaiacolo

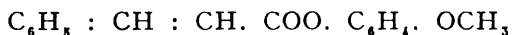
passa nell'urina in proporzione del 9,98 al 66 %/o. Confermarono così le ricerche di ESCHLE (4) il quale pure aveva trovato che il carbonato di guaiacolo si scinde bene nel tubo digerente. È da notare però che tanto KNAPP e SUTER, quanto ESCHLE per calcolare la quantità di guaiacolo assorbito ed eliminato con le urine usarono il metodo di ROSSBACH (5); determinarono, cioè, l'aumento dello zolfo accoppiato nell'urina dopo la somministrazione del farmaco. Si sa infatti che il guaiacolo viene eliminato per il rene sotto forma di etere guaiacolilsolforico (MARFORI, l. c.). Ora siccome il guaiacolo viene eliminato solo per il rene come dimostrò MARFORI (l. c.) e confermò ESCHLE (l. c.) e non viene affatto emesso per il polmone come accertano le esperienze del MARFORI (l. c.) confermate da quelle recenti del BUFALINI (6) si comprende come l'aumento dello zolfo accoppiato, restando uguali le altre condizioni, possa indicare la quantità di guaiacolo eliminato. Si tratta però di un metodo indiretto e che può facilmente presentare cause d'errore. Il PIOVESANA (l. c.) invece dosando la quantità di carbonato di guaiacolo che veniva tal quale eliminato colle feci, tolse ogni dubbio sulla attendibilità dei risultati da lui ottenuti.

In questi ultimi anni vennero messi in commercio nuovi composti di guaiacolo ed è appunto su alcuni di questi che per consiglio del mio maestro Prof. MARFORI — a cui rivolgo un rispettoso e riconoscente ringraziamento — ho eseguito delle ricerche per determinarne il comportamento nell'organismo.

Per stabilire il loro valore terapeutico ho dosata la quantità di guaiacolo che, dopo la somministrazione veniva eliminato per le urine. Con ciò conoscevo la quantità di guaiacolo che dopo esser stato assorbito dal tubo digerente veniva eliminato dall'organismo. Distillai l'urina, dopo avervi aggiunto il 20 %/o di acido cloridrico, fino a tanto che il distillato non desse più la reazione del guaiacolo (con cloruro ferrico o con sodio iodato); estrarrei il distillato con etere; evaporai e pesai il residuo dopo averlo essicato nel vuoto su acido solforico. Nelle ricerche sullo stiracolo oltre che dosare il guaiacolo nell'urina, determinai anche la quantità di stiracolo che passava inalterata nelle feci.

Stiracolo

Lo stiracolo



è l'etere cinnamico del guaiacolo. Si presenta in polvere bianca cristallina che fonde a 130°. (7)

Primi a studiare questo composto furono KNAPP e SUTER (l. c.) i quali fecero oltre a qualche esperienza in vitro delle ricerche sull'uomo

somministrando lo stiracolo e determinando quindi nell'urina l'aumento dell'acido solforico accoppiato : in qualche caso eseguirono anche la ricerca quantitativa del guaiacolo. Secondo gli autori suddetti lo stiracolo si scinde molto bene nell'organismo.

Seguono le ricerche cliniche di ENGELS (8) che lo trovò vantaggioso nelle diarree di varia origine ed anche in quelle dei tisici, di NACHT (9), di ULRICI (10) e di ECKERT (11) che lo adoperarono con buoni risultati nelle forme tubercolari. Infine MEYER (12) dopo somministrato lo stiracolo, calcolò la quantità di guaiacolo scisso sia dall'aumento dello zolfo accoppiato, sia dosandolo direttamente e conchiude che lo stiracolo si assorbe altrettanto bene che il guaiacolo puro, e presenta poi secondo il suddetto autore il vantaggio « di non dare alcuna azione dannosa o molesta ».

Ho cercato di vedere prima di tutto se lo stiracolo si scindesse mettendo in libertà il guaiacolo per azione degli acidi o degli alcali. Il distillato dell'urina nella quale era aggiunto il 20 % di acido cloridrico ed era sospeso un grammo di stiracolo non dava la reazione del guaiacolo. Neppure il distillato dell'urina in cui era sospeso un grammo del prodotto e che era resa fortemente alcalina coll'aggiunta di due grammi di idrossido di soda dava la reazione del guaiacolo. Da queste ricerche preliminari risulta adunque chiaramente che lo stiracolo è un composto molto stabile che non si scinde a caldo né per azione degli acidi né degli alcali.

KNAPP e SUTER (l. c.) affermano che la digestione pancreatica è capace di scindere lo stiracolo. Essi operarono lasciando digerire per *diversi giorni* 1 grammo di stiracolo con 1 grammo di pancreas in 100 cc. di acqua alcalinizzata con carbonato di sodio : ritrovarono nel liquido gr. 0,0164 di guaiacolo. Ma è chiaro che in queste condizioni è assai difficile evitare i processi di putrefazione. Ho ripetuto l'esperienza modificandola nel modo seguente : quaranta grammi di pancreas di maiale appena estratto, ridotti in piccolissimi pezzi, vengono posti in un pallone con 500 cc. di acqua distillata ; si aggiunge carbonato sodico fino a reazione leggermente alcalina e quindi si sospendono nella miscela 25 centigrammi di stiracolo. Si mescola e si pone in termostato a 38° C. Dopo tre ore si levano 200 cc. di liquido che si pongono a distillare. Il distillato non dà la reazione del guaiacolo. Ugual risultato si ottiene distillando 100 cc. tolti dopo sei ore. Tre giorni dopo invece a putrefazione avanzata il distillato di 150 cc. di liquido dà abbastanza intensa la reazione del guaiacolo, reazione che dura finché sono passati circa 40 cc. di liquido.

Ho ripetuta l'esperienza aggiungendo a 40 gr. di pancreas un grammo di stiracolo e 400 cc. di acqua, ho alcalinizzato come nell'altro caso ed ho posto in termostato a 38° C. Ho messo contemporaneamente in un altro pallone 10 grammi dello stesso pancreas con 100 cc. d'acqua alcalinizzata con carbonato sodico : questo secondo pallone mi serviva di controllo. La putrefazione è intervenuta in egual tempo in tutti due i campioni, segno questo che la quantità di guaiacolo liberata era tanto piccola da non esser capace di ritardare la putrefazione. Dopo 24 ore ho presi dal pallone contenente lo stiracolo (in cui era già intensa la putrefazione) 100 cc. del liquido che ho posti a distillare. Il distillato dava scarsa la reazione del guaiacolo alle prime gocce. Dopo otto giorni ho distillato altri 100 cc. del liquido : ho avuta reazione scarsa del guaiacolo sebbene un pò più intensa della prima. La piccola quantità di guaiacolo svoltasi dopo il primo giorno agì come antisettico e creò un ambiente poco favorevole per una ulteriore scissione.

Si vede adunque che la *digestione pancreatica non è capace di scindere lo stiracolo* : infatti il distillato del liquido raccolto dopo sei ore non dava la reazione del guaiacolo : la dava invece quando il pancreas era putrefatto. Ora è certo che anche nel caso di KNAPP e SUTER che fecero la ricerca dopo parecchi giorni (non dicono quanti) da che il pancreas e lo stiracolo erano a 37° C., si dovesse trattare di putrefazione e non di digestione. *Solo la putrefazione è capace di scindere lo stiracolo*, questa scissione è però sempre molto limitata.

Prima di studiare il contegno dello stiracolo nell'organismo, allo scopo di determinare la quantità di preparato che si trova inalterata nelle feci dopo la sua somministrazione per la via boccale, ho eseguito una ricerca in vitro. Mescolai gr. 0,5 di stiracolo con 20 gr. di feci fresche, portai a secco a bagnomaria, polverizzai ed estrassi tre volte con cloroformio : uniti i liquidi di estrazione distillai fino a piccolo volume, quindi evaporai a bagnomaria : ottenni così un residuo cristallizzato intensamente colorato in verde : lo lavai con acqua e quindi con alcool diluito ed ottenni una sostanza bene cristallizzata, leggermente colorata in giallo, insolubile in acqua, in alcool e che fondeva a 128°. Pesava gr. 0,44.

Dei cinquanta centigrammi mescolati ne ottenni adunque quarantaquattro, perdetti cioè sei centigrammi quantità certo non forte se si tenga conto che volli ottenere, prima di pesarlo un prodotto il più possibile puro.

Ho eseguite con lo stiracolo esperienze sul cane e sull'uomo, usando sempre dosi terapeutiche. Nell'uomo ho cercato di avere durante tutta la durata dell'esperienza una alimentazione costante : i cani erano tenuti ad una dieta sempre uguale a cominciare da due giorni prima dell'inizio fino al termine dell'esperienza.

Esperienza I^a

Cane ♂ Kgr. 7.

- 5-1-08. Un grammo di stiracolo per bocca.
- 6-1-08. Il cane non ha urinato.
- 7-1-08. *Urina* : 1050 cc. Alcalina, P. S. 1021. Componenti anormali assenti. Il distillato dell'urina (acidificata col 20 % di HCl) non dà la reazione del guaiacolo.

Esperienza II^a

Cane ♂ Kgr. 4.

- 17-2-08. Un grammo di stiracolo per bocca.
- 18-2-08. *Urina* 650 cc. Acida 1023. Le prime gocce del distillato dell'urina danno assai leggera la reazione del guaiacolo che scompare quando sono passati 20 cc. circa di liquido.
- 19-2-08. *Urina* : 500 cc. Alcalina P. S. 1014. Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.

Nella prima esperienza, in seguito alla somministrazione di un grammo di stiracolo, non si ebbe passaggio di guaiacolo nell'urina, nella seconda solo in quantità scarsissima.

Esperienze III^a

Cane ♂ Kgr. 8.

Gennaio 1908.	Urina di 24 ore.	Reazione.	P. S.	Compo- nenti anormali.	Solfo — SO ₄			a b	Osservazioni.
					totale.	pre- formato (a)	accop- piato (b)		
14	425 cc.	Alc.	1021	assenti	0,3053	0,2563	0,049	5,23	Le urine del 14 e 15 vengono mescolate; lo zolfo si riferisce a metà urina. Gr. 2,5 di stracolo per bocca. Il distillato dell'urina dà scarsa la reaz. del guaiacolo alle prime gocce, essa scompare quando è pas- sato circa $\frac{1}{8}$ del liquido. Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo.
15	500	Acida	1020	"					
16									
17	400	"	1018	"	0,2016	0,1336	0,068	1,81	
18	800	"	1014	"	0,2536	0,2142	0,0394	5,43	
19	850	"	1016	"	0,4564	0,418	0,0384	10,88	

In unione allo stiracolo somministrai al cane gr. 0.1 di carminio : raccolsi quindi tutte le feci colorate (gr. 54) e da queste potei estrarre gr. 2,16 di stiracolo cioè l' 86 % del prodotto somministrato.

Risulta adunque che lo stiracolo nel cane passa quasi tutto inalterato nelle feci. Solo una piccola quantità si scinde e da leggera reazione del guaiacolo nell'urina. Contemporaneamente a questa reazione si nota un aumento nella quantità dello zolfo accoppiato che dalla media normale di gr. 0.049 si porta a gr. 0.068.

Ho quindi eseguito delle ricerche sull'uomo onde vedere se lo stiracolo si comporti in questo come nel cane.

Esperienza IV^a

PS. anni 20 sano.

- 29-1-08. L'urina da appena visibile la reaz. dell'indicano. Si somministrano due grammi di stiracolo per bocca.
- 30-1-08. Nessun disturbo. Urina 1600. Acida. P. S. 1014. Si distillano 400 cc. d'urina (con 80 cc. di acido cloridrico). Il distillato dà poco intensa la reazione del guaiacolo alle prime gocce, anche questa leggera reazione scompare quando sono passati circa 30 cc. di liquido.
- 31-1-08. Urina 1400. Acida. P S 1018. Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo.

La scarsissima reazione del guaiacolo nell'urina sta a dimostrare che è assai piccola la quantità di stiracolo che si scinde nell'uomo se il tubo digerente è in condizioni normali.

Esperienza V.

G. V. anni 27.

Febbraio 1908	Urina di 24 ore in cc.	P. S.	Reazione	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			Osservazioni.
					totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)	
8	1400	1016	Acida	assenti	2,268	2,091	0,177	Gr. 2 di stracolo per bocca.
9	1300	1016	»	»	2,041	1,850	0,191	
Media	1350	1016			2,164	1,980	0,184	
10								
11	1250	1016	Acida	assenti	1,877	1,527	0,350	Dal distillato dell'urina si estraggono gr 0,0618 di guaiacolo. Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.
12	1350	1021	»	»	2,322	2,1	0,222	

In questa esperienza estrassi dall'urina gr. 0,0618 di guaiacolo corrispondenti a gr. 0,1265 di stracolo : anche lo zolfo accoppiato crebbe in modo notevole in seguito alla somministrazione del farmaco e diminuì il rapporto fra lo zolfo preformato e quello accoppiato che dalla media normale di 10,76 scese a 4,36. Devo rilevare che nel soggetto che ha servito per l'esperienza la presenza di una forte reazione dell' indicano nell'urina stava a denotare che i processi putrefattivi intestinali erano piuttosto intensi : a ciò credo dovuta la scissione del 6,3 % di stracolo avuta in questo caso.

Esperienza VI*

M. A. anni 25 sano.

Marzo 1908	Urina di 24 ore in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			a b	Osservazioni.
					totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)		
6	900	Acida	1018	Assenti	1,710	1,489	0,221	6,73	
7	850	"	1018	"	2,082	1,880	0,202	9,30	Gr. 1 di stracolo per bocca.
Media	875		1018		1,896	1,685	0,211	7,98	
8	1500	"	1011	"	1,953	1,559	0,394	3,95	La reaz. del guaiacolo è abbastanza intensa alle prime gocce del distillato.
8									Gr. 1 di stracolo per bocca.
9	1000	"	1016	"	1,496	1,201	0,295	4,07	La reaz. del guaiacolo è assai più scarsa che al giorno 8.
10	900	"	1021	"	1,395	1,230	0,165	7,45	Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo.

La reazione negativa dell' indicano nell'urina normale denotava che i processi putrefattivi intestinali erano scarsi ed anche in questa come nell'esperienza IV^a fu piccolissima la quantità di stiracolo scisso. Si deve notare che la reazione del guaiacolo diminuì al 2° giorno pur essendo uguale la quantità di stiracolo somministrata, fatto questo dovuto alla disinfezione del tubo digerente che esercitò il guaiacolo messo in libertà dalla prima dose che creò un ambiente meno propizio per una ulteriore scissione: e che realmente la quantità di guaiacolo eliminata nel secondo giorno sia minore lo dimostra anche il fatto che lo zolfo accoppiato che dalla media normale di gr. 0.211 era salito dopo la prima dose a gr. 0.393 scese dopo la seconda a gr. 0.295.

Questa esperienza conferma quanto già appare dalle precedenti, sia in vitro che in vivo, che cioè *lo stiracolo si scinde solo per effetto della putrefazione.*

Conchiudendo, lo stiracolo:

1° Non viene scisso dagli acidi nè dagli alcali diluiti nè dalla digestione pancreaticata.

2° Si scinde solo in piccolissima quantità sotto l'azione della putrefazione mettendo in libertà guaiacolo.

3° Nel cane dopo la somministrazione per via gastrica dello stiracolo non si ha passaggio di guaiacolo nelle urine o solo in piccolissima quantità; il prodotto si trova quasi tutto (86 %) tal quale nelle feci.

4° Si scinde in piccola quantità (6,3 %) nel tubo digerente dell'uomo e ciò in causa dei processi putrefattivi in questo più attivi che nel cane: col diminuire di questi processi diminuisce la scissione dello stiracolo.

Perciò il guaiacolo dato come stiracolo viene soltanto in quantità molto scarsa assorbito dal tubo digerente: lo stiracolo si comporta adunque come altri prodotti insolubili, (carbonato, fosfato ecc.)

Monotal

Sul Monotal



etere metilglicolico del guaiacolo esegui delle ricerche farmacologiche IMPENS (13) il quale basandosi sul fatto che il guaiacolo viene eliminato sotto forma di etere guaiacolilsolforico, studiò l'assorbimento del monotal per via cutanea determinando l'aumento dello zolfo coniugato nell'urina: trovò che nel cane si assorbe il 7,7 % e nell'uomo il 7 %. L'autore ha pure studiato nel gatto la tossicità di questo prodotto dato per via interna. Oltre a questo studio farmacologico vennero fatte sul monotal ricerche cliniche da HECHT (14) e MULLER (15). Anche questi autori però usarono il monotal solo per via esterna nelle varie forme di nevralgie.

Io ho studiato come esso si comporti negli animali e nell'uomo somministrandolo per via gastrica e sottocutanea.

Prima di tutto ho fatto qualche ricerca per vedere se il monotal si scindesse facil-

mente o meno per azione dell'acido cloridrico diluito. Ho posto in termostato a 38° C. un grammo di monotal sospeso in 100 cc. di soluzione al 2 ‰ di acido cloridrico : dopo tre ore il liquido dava abbastanza intensa la reazione del guaiacolo, la dava intensa dopo sei ore.

Si vede adunque che l'acido cloridrico nella diluzione suindicata è capace di decomporre in parte almeno questo prodotto.

Esperienza I^a

Coniglio ♂ Kgr. 1,750.

Febbraio 1908	Ora	Temp.	Urina in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Osservazioni
18	9.50	38.4					1 cc. di monotal sciolto in olio d'uliva per bocca.
	16	37.6					
19	10	37.8	40	Alcalina	1016	assenti	Il distillato dell'urina dà intensa la reaz. del guaiacolo.
	15	38.2	120	Acida	1030	"	Abbastanza intensa la reaz. del guaiacolo.
	18	38.6					
20	10	38.6	130	Alcalina	1021	"	Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo.

Dalla esperienza sovraesposta risulta chiaramente che questo composto si scinde nel tubo digerente del coniglio mettendo in libertà una notevole quantità di guaiacolo : infatti il distillato dell'urina ne ha data assai intensa la reazione. L'animale non ha manifestato alcun sintoma di sofferenza. Fino a tanto che durò la eliminazione del guaiacolo si ebbe un abbassamento leggero della temperatura.

Esperienza II^a

Coniglio ♂ Kgr. 1.800.

Marzo 1908	Ora	Temp.	Urina in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Osservazioni
20	10	37.5					Iniez. sottocutanea di 1 grammo di monotal.
	12	37°					
	16	37°					
	18	37.8					
21	10	37.9					
	16	38.2	150	Alcalina	1018	assenti	Il distillato dà intensa la reaz. del guaiacolo.
22	10		125	»	1018	»	La reaz. del guaiacolo intensa alle prime gocce del distillato scompare presto.
23	10		250	»	1018	»	Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo.

Il monotal iniettato sotto cute non ha nel coniglio alcuna azione locale : che si scinda bene e rapidamente lo dimostra la intensa reazione del guaiacolo nell' urina ottenuta nella sovraesposta esperienza.

Esperienza III^a

Cane ♂ Kgr. 8.100

Febbraio 1908	Ora	Temp.	Urina di 24 ore in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			$\frac{a}{b}$	Osservazioni
							totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)		
21	10	38.6	375	Acida	1018	Assenti	0,5253	0,4548	0,0705	6,42	Gr. 2 di monotal per bocca
22	10	38.4	450	"	1024	"	0,454	0,3897	0,0643	6,06	
Media			412		1021		0,4896	0,4222	0,0674	6,25	
22	16	38									Dal distillato dell'urina si estraggono gr. 0.6984 di guaiacolo.
23	10	38.2	450	"	1018	"	0,5049	0,2052	0,2997	0,68	
24	10	38.7	700	"	1018	"	0,2870	0,1666	0,1204	1,32	Scarsa reaz. del guaiacolo alle prime gocce del distillato : scompare quando è passato circa $\frac{1}{4}$ del liquido.
25	10		700	"	1021	"	0,6240	0,5169	0,1071	4,82	Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.

In questa esperienza, dopo la somministrazione di due grammi di monotal, il rapporto fra zolfo preformato ed accoppiato scese dalla media normale di 6.25 a 0.68. Dall'urina si estrassero gr. 0.6984 di guaiacolo corrispondenti a gr. 1.182 di monotal. Risulta adunque che questo prodotto si scinde bene nel tubo digerente del cane, mettendo in libertà una notevole quantità di guaiacolo.

Esperienza IV.

Cane ♂ Kgr. 5

Luglio 1908	Urina di 24 ore in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			Osservazioni.
					totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)	
8	300	Acida	1010	Assenti	0,2108	0,1646	0,0462	3,56
9	225	»	1014	»	0,218	0,1613	0,0564	2,84
10	250	»	1018	»	0,343	0,281	0,062	4,53
<i>Media</i>	<i>258</i>		<i>1014</i>		<i>0,2572</i>	<i>0,2023</i>	<i>0,0549</i>	<i>3,64</i>
11	250	»	1009	»	0,5175	0,1485	0,369	0,40
12	250	»	1014	»	0,5125	0,2568	0,2557	1
13	325	»	1008	»	0,243	0,1696	0,0734	2,31

Iniez. sottocutanea di gr. 2 di monotal.

Dal distillato delle due urine si estraggono gr. 0,963 di guaiacolo.

Leggera reaz. del guaiacolo alle prime gocce del distillato.

Anche nel cane come nel coniglio, il monotal iniettato sotto cute non ha alcuna azione locale; esso viene assorbito e quindi scisso bene, infatti dopo la iniezione di due grammi ho potuto estrarre dall'urina delle 48 ore gr. 0,963 di guaiacolo corrispondenti a gr. 1,63 di monotal.

Esperienza V.

G. B. V. anni 27 sano

Aprile 1908	Urina di 24 ore in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			$\frac{a}{b}$	Osservazioni.
					totale	pre- formato (a)	accop- piato. (b)		
<i>Media</i>	1250	Acida	1020	Assenti	2,99	1,879	0,211	8,9	Gr. 1 di monotal per bocca in capsula gelatinosa.
v esp. V ^a p. 131									
2	1200	»	1020	»	2,287	2,075	0,212	9,7	Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo. gr. 1,5 di monotal per bocca.
3	1000	»	1024	»	2,326	1,980	0,346	5,7	Dal distillato si estraggono gr. 0,5358 di guaiacolo.
4	1100	»	1021	»	1,668	1,473	0,195	7,5	Il distillato non dà la reaz. del guaiacolo.

La scissione del monotal avviene nell' uomo lentamente : infatti dopo la somministrazione l'urina delle prime ventiquattro ore non diede la reazione del guaiacolo ; da quella delle seconde ventiquattro estrassi gr. 0,5358 di guaiacolo corrispondenti a gr. 0,9058 di monotal. La scissione è inferiore nell' uomo che nel cane, fatto questo dovuto con tutta probabilità alla minore acidità del succo gastrico umano.

Conchiudendo : il monotal.

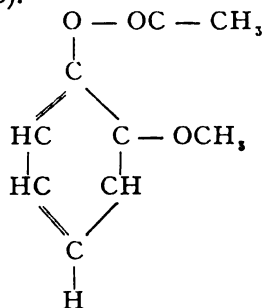
1° Somministrato per via gastrica viene bene tollerato anche dall' uomo.

2° Iniettato sotto cute non ha azione locale.

3° Si scinde bene nel tubo digerente del cane (59 %); in modo più lento ed in quantità minore (36,2 %) in quello dell' uomo. Il guaiacolo messo in libertà viene eliminato per il rene. Non è da credere che questo prodotto venga assorbito tal quale dalla mucosa gastrica perchè esso è insolubile in acqua : bisogna ritenere invece che esso per azione dell' acido cloridrico dello stomaco venga scisso e che il guaiacolo messo in libertà sia assorbito. Ciò è confermato dal fatto che il monotal viene in parte almeno decomposto da una soluzione acquosa al 2 ‰ di acido cloridrico quando venga tenuto alla temperatura di 38° C.

Eucolo.

Con questo nome il Dr BISCARO (16) chiama l'acetato di guaiacolo (etere acetico del guaiacolo).



un composto preparato da TIEMAN e KOPPE (17) che si presenta come un liquido incolore esalante leggero odore di guaiacolo, insolubile in acqua, solubile in alcool, etere e negli oli. BISCARO (l.c.) dimostrò che questo prodotto si saponifica più facilmente di altri eteri consimili di guaiacolo : dimostrò pure deducendolo sia dall'aumento dello zolfo accoppiato nell'urina sia da ricerche qualitative del guaiacolo nel distillato dell'urina stessa che l'eucolo si scinde bene tanto se viene somministrato per via gastrica che sottocutanea mettendo in libertà una notevole quantità di guaiacolo. CATTANI (18) che lo studiò dal punto di vista clinico, lo trovò ben tollerato ed assai utile.

Ho fatto delle ricerche farmacologiche su questo prodotto sia sull' uomo che sugli animali per vedere in che quantità esso venga scisso dall' organismo.

Ho eseguito prima di tutto delle ricerche in vitro per vedere se l'eucolo si scinde per azione dell'acido cloridrico diluito. Ho posto in termostato a 38° C. un grammo di eucolo sospeso in 100 cc. di soluzione acquosa al 2 ‰ di acido cloridrico.

Dopo tre ore il liquido dava intensa la reazione del guaiacolo, reazione che era anche più intensa dopo sei ore. Resta in tal modo dimostrato che l'acido cloridrico nelle proporzioni in cui si trova nel succo gastrico dell'uomo può scindere l'eucolo mettendo in libertà il guaiacolo.

Esperienza I*

Coniglio ♂ Kgr. 1.600

Febbraio 1908	Ora	Temp.	Urina in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Osservazioni
28	11	38.6					Un grammo di eucolo per bocca colla sonda.
	12	38					
	14	37.6					Il coniglio mangia poco.
	16	37.6	120	Acida	1021	Assenti	Il distillato dà intensa la reaz. del guaiacolo.
	18	37.6					
29	9	38.5					L'animale è in condizioni normali.
	16	38.4	150	Alcalina	1016	Assenti	Il distillato dà intensa la reaz. del guaiacolo.
30	12		200	»	1018	»	Leggera reaz. del guaiacolo nelle prime gocce del distillato.
	18		100	»	1021	»	Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.

Il coniglio ha tollerato bene la dose di 1 grammo di eucolo dato per via gastrica: l'intensa reazione del guaiacolo nell'urina sta a dimostrare che l'eucolo si scinde facilmente.

Esperienza II*

Coniglio ♀ Kgr. 1.700.

Marzo 1908	Ora	Temp.	Urina in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Osservazioni
26	9.30	38.5					Iniezione sottocutanea di 1 cc. d'eucolo.
	11	37.9					
	17	37.8					L'animale sta bene.
27	10	38	160	Alcalina	1018	Assenti	Il dist. dell'urina dà intensa la reaz. del guaiacolo.
	12	38.4					
28	10		280	»	1021	»	Il distillato dà scarsa la reaz. del guaiacolo.
29	10		190	»	1016	»	Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.

Iniettato sotto cute l'eucolo, alla dose di 1 grammo, non diede nel coniglio alcun disturbo né locale né generale. Anche in questo caso il distillato dell'urina diede intensa la reazione del guaiacolo.

Esperienza III.

Cane ♂ Kgr. 9.

Marzo 1908	Ora	Temp.	Urina di 24 ore in cc.	Reaz.	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			$\frac{a}{b}$	Osservazioni.
							totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)		
20	10	38.6	260	Acida	1032	Assenti	0,374	0,314	0,060	5,23	Gr. 2 di eucolo sciolto in olio d'uliva per bocca.
21	10	38.4	500	"	1014	"	0,332	0,265	0,065	4,00	
<i>Media</i>			380		1023		0,353	0,290	0,0625	4,67	
	14	38.4									
	18	38.5									
22	10	38.5	650	"	1020	"	0,929	0,396	0,533	0,74	Il distillato dell'urina dà assai intensa la reazione del guaiacolo.
	14	38.6									
23	10		750	"	1016	"	0,212	0,092	0,120	0,76	Reazione poco intensa del guaiacolo.
24	10		500	"	1018	"	0,225	0,158	0,067	2,35	Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.

In seguito alla somministrazione di due grammi di eucolo per bocca, il cane non presentò alcunché di anormale. L'intensa reazione del guaiacolo nel distillato dell'urina e la diminuzione notevolissima (dalla media di 4,67 a 0,74) del rapporto fra zolfo preformato ed accoppiato dimostrano che la scissione dell'eucolo avvenne in forte quantità.

Esperienza IV.
Cane ♂ Kgr. 6.800.

Aprile 1908	Ora	Temp.	Urina di 24 ore in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			$\frac{a}{b}$	Osservazioni
							totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)		
2	10	38	425	Acida	1014	Assenti	0,294	0,2409	0,0531	4,55	Iniez. sottocutanea di 2 gr. d'eucolo.
	16	38									
3	10	38.2	475	"	1022	"	0,296	0,228	0,0679	3,35	Dal distillato dell'urina si estraggono gr. 1,224 di guaiacolo. Reaz. scarsa del guaiacolo nelle prime gocce del distillato.
	14	37.8									
	18	37.8									
Media			450		1018		0,295	0,234	0,0605	3,87	
4	10	38.2	400	"	1021	"	0,71	0,118	0,592	0,19	
5	10		450	"	1018	"	0,309	0,228	0,081	2,81	

Anche in questo caso in cui l'eucolo fu iniettato sotto cute alla dose di due grammi, si ebbe rapida e notevole scissione del prodotto : infatti potei estrarre dall'urina delle prime 24 ore gr. 1,224 di guaiacolo corrispondenti a gr. 1.648 di eucolo. Localmente nulla di anormale.

Ho voluto vedere infine in che quantità si scindesse l'eucolo somministrato per via gastrica nell'uomo : secondo le esperienze di BISCARO e CATTANI (l.c.) la scissione è notevole ; questi autori non determinarono però direttamente la quantità di guaiacolo eliminata, ma la dedussero dall'aumento dello zolfo accoppiato.

Esperienza V^a.

G. B. V. anni 27 sano.

Marzo 1908	Urina di 24 ore in cc.	Reazione	P. S.	Compo- nenti anormali	Solfo — SO ₄			$\frac{a}{b}$	Osservazioni.
					totale	pre- formato (a)	accop- piato (b)		
23	1300	Acida	1022	Assenti	2,08	1,874	0,206	9,09	Gr. 1,5 di euco- lo per bocca.
24	1200	"	1018	"	2,1	1,884	0,216	8,72	
Media	1250	"	1020	"	2,09	1,879	0,211	8,9	Dal distillato dell'urina si estraggono gr. 0,6282 di guaiacolo. Il distillato non dà la reazione del guaiacolo.
25	1200	"	1020	"	1,776	1,443	0,333	4,33	
26	1200	"	1018	"	1,896	1,656	0,240	6,9	

Come risulta dalla sovraesposta esperienza l'eucolo si scinde assai bene anche nel tubo digerente dell' uomo : infatti dopo la somministrazione di gr. 1,5 di euco-
lo per bocca estrassi dall' urina gr. 0,6282 di guaiacolo corrispondenti a gr. 0,8459 di euco-
lo cioè il 56,3 % della quantità somministrata.

Riassumendo, l'eucolo :

1° Si scinde bene nel tubo digerente del coniglio, del cane e dell'uomo (56,3 %).

2° Iniettato sotto cute nel coniglio e nel cane non ha alcuna azione locale.

Conclusioni.

Dalle ricerche farmacologiche eseguite su questi nuovi composti di guaiacolo (stiracolo, monotal, eucolo) risulta adunque che :

1° Lo *stiracolo* si ritrova pressochè in totalità (86 %) tal quale nelle feci del cane : la piccolissima quantità di guaiacolo che viene messa in libertà è eliminata coll'urina. Nell'uomo si scinde solo in piccola proporzione (6,3 %) e ciò in rapporto coi processi di putrefazione intestinale ; perciò lo stiracolo non presenta migliori proprietà dei comuni composti insolubili di guaiacolo (carbonato, ecc).

2° Il *monotal* somministrato per via gastrica si scinde in quantità notevole nel tubo digerente e il guaiacolo viene poi assorbito. Infatti dopo la sua somministrazione ho estratto dall'urina del cane una quantità di guaiacolo corrispondente al 59,1 % del monotal dato e da quella dell'uomo una quantità corrispondente al 36,2 %.

Iniettato sotto la cute non ha alcuna azione locale e viene bene assorbito. La scissione del prodotto si effettua dopo l'assorbimento e il guaiacolo messo in libertà viene rapidamente eliminato dal rene sotto forma di etere guaiacolilsolforico. Infatti dopo l'iniezione sottocutanea di due grammi di monotal, potei estrarre dall'urina delle prime 24 ore gr. 0,963 di guaiacolo, corrispondenti a gr. 1,63 di monotal.

3° L'*eucolo* dato per via gastrica si scinde pure in forte quantità nel tubo digerente. Dall'urina dell'uomo potei estrarre una quantità di guaiacolo che corrispondeva al 56,3 % del prodotto somministrato.

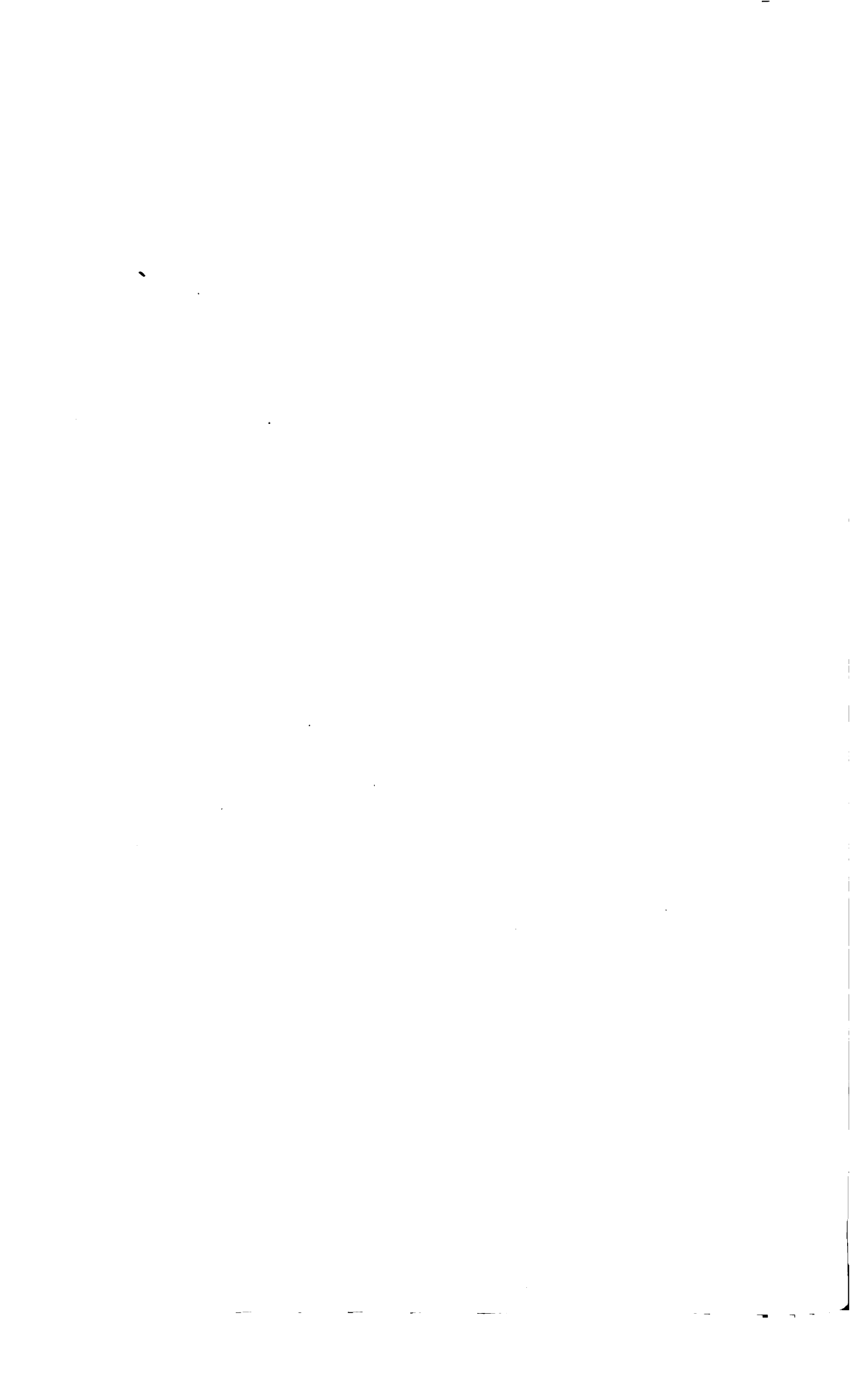
Iniettato sotto cute non ha alcuna azione locale. Dall'urina del cane, dopo iniezione sottocutanea di due grammi di eucolo estrassi gr. 1,224 di guaiacolo corrispondenti a gr. 1,648 del prodotto somministrato. L'eucolo perciò si comporta in modo analogo al monotal.

Padova, Novembre 1908.

Bibliografia.

1. MARFORI : *Ricerche chimiche e tossicologiche sul guaiacolo*. Annali di Chimica e Farmacologia a 1890, vol. I° pag. 304. — *Su alcuni prodotti di sostituzione del guaiacolo* id. a 1890, vol. II° pag. 113. — *Sull'azione disinfettante ed antisettica del guaiacolo* id. a 1891, vol. I°, p. 3. — *Sul guaiacolo sintetico cristallizzato*, id. a 1894, vol. II°, p. 279.

2. PIOVESANA : *Sull' assorbimento di alcuni composti di guaiacolo nelle vie digerenti e sul loro contegno nell' organismo*. Arch. di Farm. Sper. e scienze affini a 1° fasc. VII p. 318, 1902.
3. KNAPP e SUTER : *Experimentelle Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse einiger Guajakolderivate*. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1903 Bd. 50 XVIII, p. 332.
4. ESCHLE : *Beiträge zum Studium der Resorptions und Ausscheidungsverhältnisse des Guajakols und Guajakolcarbonats*. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIX, H. 3 u 4, 1896.
5. ROSSBACH : *Untersuchungen über Thiocol*. Therapeutische Monatshefte, vol. XIII, Februar 1899, p. 96.
6. BUFALINI : *A proposito dell' eliminazione polmonare del guaiacolo Lo Sperimentale* a LVIII^o 1904, p. 568.
7. Therapeutische Monatshefte, vol. VI^o, p. 139, März 1892.
8. ENGELS : Ther. d. Gegenw. 1904. Heft 8.
9. NACHT : Arztl. Zeutr. Zeit 1904. N^o 49 (citato da Ulrici).
10. ULRICI : *Ueber die therapeutische Wirkung des Styracols*. Therap. Monatshefte, vol. XIX, p. 611, Dezember 1905.
11. ECKERT : *Ueber Styrakol zur Behandlung der Lungentuberkulose*. Münch. Med. Wochenschr. 1905, N^o 41.
12. MEYER : *Experimentelle Untersuchungen und Klinische Beobachtungen über den Guajakolzimtsäureester (Styrakol)*. Therapie der Gegenwart, April 1906.
13. IMPENS : *Ueber Monotal ein neues Guajakolderivat*. Therapeutische Monatshefte, Februar 1907, p. 84, vol. XXI^o.
14. HECHT : *Monotal ein neues externes Antiphlogisticum und Analgeticum* (ref. nel Ther. Monat., Mai 1907, p. 269).
15. MÜLLER : *Ueber das Monotal und sein Indikationsgebiet*. Allg. med. Central Zeitung, N^o 26, 1907.
16. BISCARO : *Studio farmacologico preliminare intorno all' acetato di guaiacolo (Eucolo)*. Boll. Chim. Farm. a XLVI, Fasc. II^o 1907.
17. TIEMANN, KOPPE : *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. Bd. 14, p. 2020, a 1881.
18. BISCARO e CATTANI : *L'Eucolo*. — L'Ospedale Maggiore Dec. 1906. Gennaio 1907.



TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'UNIVERSITÉ
DE LIÉGE,
DIRECTEUR : PROFESSEUR LUCIEN BECO.

Étude comparative de l'action physiologique de divers dérivés et préparations de la digitale,

PAR

LE D^r GEORGES ÉTIENNE,
Assistant.

PREMIÈRE PARTIE.

Action de divers dérivés et préparations de la digitale sur la
pression sanguine et sur le rythme cardiaque.

I. — HISTORIQUE.

Tous les auteurs sont actuellement d'accord pour admettre que la digitale, considérée en général, dans une première phase de son action, élève la pression et ralentit le rythme du cœur; et que dans une seconde période, au ralentissement initial succède une accélération qui conduit à l'arrêt du cœur et postérieurement à celui de la respiration.

Il m'a semblé intéressant de rechercher si cette action générale était la même pour les divers dérivés ou préparations de la plante, ou bien s'il n'existait pas entre eux des différences, grandes ou petites, correspondant à leurs différences chimiques.

Le mécanisme physiologique par lequel la digitale produit le ralentissement du rythme du cœur est encore actuellement fort discuté.

TRAUBE (1) d'abord, a admis qu'il est dû à une excitation du centre du vague. KLUG (2) croyait qu'il y avait, en outre, une excitation périphérique du vague, car après vagotomie il y a persistance du ralentisse-

(1) TRAUBE : *Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie*. Berlin 1871.

(2) KLUG : *Ueber die Wirkung des Digitalins auf die Blutgefäße und das Herz*.
Dubois Archiv. 1880.

ment. KAUFMANN (1) admet aussi l'existence d'un ralentissement après vagotomie; mais quand il existe, dit-il, il est toujours plus faible et il dure moins longtemps que quand les pneumogastriques sont intacts. Les observations contraires de ACKERMAN, MARMÉ, POPPER, etc. (2) donnent tort à ces affirmations.

FRANÇOIS-FRANCK (3) pense que le ralentissement du pouls digitalique a une double origine nerveuse et musculaire.

SCHMIEDEBERG (4) croit que le ralentissement digitalique du pouls est seulement diminué par la section de la 1^{re} paire crânienne, et qu'il ne disparaît qu'après paralysie par l'atropine des appareils nerveux d'arrêt. Le ralentissement dépend, pour lui, d'une excitation en partie centrale conduite par le vague, et d'une excitation en partie locale ou périphérique des appareils d'arrêt du cœur.

Quant à HEINZ (5), il donne dans son traité la littérature de la question sans émettre une opinion personnelle.

Dans un intéressant travail publié l'an dernier, KOCHMANN (6) a remis la question à l'étude en utilisant divers médicaments du groupe de la digitale. L'infusion et le dialysé de Bürger ont toujours donné un ralentissement chez le chien vagotomisé; la strophantine de Merck ne donne pas ce ralentissement, et la digitoxine s'est comportée comme suit : dans trois recherches elle a amené une accélération; dans deux autres un ralentissement « *compris dans les oscillations normales de la fréquence du pouls,* » et dans deux autres enfin on a constaté une accélération interrompue par de courtes périodes de ralentissement qui coïncidaient avec les mouvements respiratoires. Cet auteur conclut de ses expériences que l'infusé et le dialysé excitent toujours la périphérie du vague; que la strophantine n'a jamais cette action, et que la digitoxine se rapproche de cette dernière : elle exerce une excitation sur la périphérie du vague, mais celle-ci est trop faible pour se manifester par un ralentissement, quand une seconde excitation ne s'ajoute pas à la première. Cette seconde excitation pourrait être la hausse de pression sanguine amenée par les mouvements respiratoires ou une action réflexe partie des poumons.

Dans son traité de thérapeutique, IDE (7) admet que l'action directe

(1) KAUFMANN : *Effets physiologiques de la digitaline amorphe*. Revue de médecine, IV, p. 390, 1884.

(2) Cités d'après HEINZ : *Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie*. 1905.

(3) FRANÇOIS FRANCK : Académie de médecine. 2 juillet 1895.

(4) SCHMIEDEBERG : *Grundriss der Pharmakologie*. 1902.

(5) HEINZ, l. c.

(6) KOCHMANN : *Beitrag zur Wirkung einige Körper der Digitalisgruppe auf den N. Vagus* Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie, vol. 16, 1906, p. 221

(7) IDE : *Traité de Thérapeutique*, 1905, p. 315, 316, 317.

de la digitale sur la fibre musculaire du cœur donne une explication très suffisante de l'action ralentissante de la digitale; il refuse de croire que cette action de la digitale existe uniquement à haute dose, et qu'à faible dose le ralentissement du cœur serait dû, chez les mammifères, à une excitation inhibitive venant du cerveau par le pneumogastrique; car il lui semble que d'après cette théorie le ralentissement du pouls devraient se produire chez les sujets normaux comme chez les malades. Il est vrai que, récemment, IDE (1) a reconnu qu'on avait exagéré la triomphe de la théorie cardiaque sur la théorie pneumogastrique.

Il reconnaît que le jeu du centre du vague intervient certainement dans le ralentissement digitalique du cœur; la digitale influence, avant tout, la moelle allongée; il en résulte une inhibition lancée au cœur qui doit se ralentir.

L. PLUMIER (2) admet que le pouls n'est ralenti que grâce à l'appareil modérateur du cœur, dans l'intoxication par la digitoxine et la digitaline, car chez le chien vagotomisé elles ne ralentissent pas le rythme cardiaque et le ralentissement qu'elles produisent disparaît si l'on sectionne les vagues au niveau du cou.

On voit par cet historique, que les avis sont assez partagés en ce qui concerne l'action de la digitale sur l'appareil modérateur du cœur. En présence de ces discordances et surtout des résultats de KOCHMANN, j'ai cru qu'il était intéressant de faire des études comparatives de l'action d'un assez grand nombre de préparations digitaliques sur la pression sanguine et le rythme du cœur.

II. — ORDRE DES RECHERCHES.

Dans le cours de ce travail j'ai successivement expérimenté l'infusion, la macération, l'extract fluide de PARKE et DAVIS, la digalène de CLOETTA, la digitaline de MIAHLE et la digitoxine de MERCK.

J'ai non seulement cherché à établir l'action générale de ces médicaments sur la pression sanguine en général; mais j'ai encore voulu obtenir une réponse satisfaisante à la question suivante: le ralentissement du rythme cardiaque produit par ces différents dérivés et préparations de la digitale, est-il dû uniquement à une inhibition lancée des centres nerveux vers le cœur par la voie du pneumogastrique; ou bien faut-il faire intervenir dans ce ralentissement une excitation de la périphérie du vague ou du cœur?

(1) Revue médicale de Louvain: série des sciences médicales, 1907, n° 11, 13 et 15.

(2) L. PLUMIER: *Action de la digitoxine, de la digitaline et de l'alcool sur la circulation cardio-pulmonaire*. Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Vol. 7, 1905, p. 457.

Pour obtenir cette réponse il était nécessaire de soumettre chaque produit à 2 genres d'expériences ; il fallait voir pour chacun d'eux : 1^o si le ralentissement du rythme cardiaque se montre encore chez les animaux dont on sectionne les 2 vagues au cou ; 2^o si ce ralentissement après s'être produit chez un chien à pneumogastriques intacts, disparaît brusquement et totalement quand on exécute la double vagotomie cervicale.

Les animaux employés étaient des chiens de petite taille, anesthésiés, non seulement par le chloroforme mais en outre par administration 1/2 heure avant l'expérience de chlorhydrate de morphine en injection sous cutanée à raison d'un demi ou un centigramme par kilogr.

Je mettais une carotide en relation avec un manomètre à mercure inscrivant sur le cylindre du grand enregistreur de HERING ; quand l'animal était assez grand, j'introduisais un sphygmoscope de MAREY dans la carotide et le manomètre dans une crurale. Un pneumographe de KNOLL enregistrait la respiration de l'animal respirant librement par la bouche. Quand il s'agissait d'opérer sur les vagues, ces 2 nerfs étaient en outre isolés et prêts à être coupés.

Le médicament était introduit, ou bien au moyen d'une seringue, ou bien le plus souvent au moyen d'une burette graduée reliée par un tube de caoutchouc à une petite canule de verre fixée dans une jugulaire. Une vis à pression servait à régler l'écoulement.

III. — RÉSULTATS.

1^o Infusion et Macération.

J'ai expérimenté l'infusion à 1 % et à 10 %, que je préparais selon les règles de la nouvelle édition de la pharmacopée belge (1) ; seulement comme la préparation devait être injectée dans la veine, j'ai cherché à avoir une solution isotonique au sang ; à cet effet j'ai remplacé par du liquide physiologique l'eau distillée ordinairement employée.

L'injection intraveineuse d'une dose toxique de l'infusé amène comme premier phénomène une baisse de la pression sanguine qui débute 1/2 à 1 minute après le début de l'injection et qui ne cesse qu'après elle ; elle est d'autant plus importante que la préparation est introduite plus rapidement dans le torrent circulatoire ; on l'évite même complètement en opérant avec assez de lenteur.

C'est ainsi qu'elle a fait défaut à plusieurs reprises dans mes expériences. Cette chute de la pression s'accompagne, quand elle est assez notable, d'une accélération des pulsations qui deviennent un peu irrégulières et inégales.

(1) Pharmacopœa Belgica, editio tertia, p. 77.

Dès que cesse l'injection, la pression s'élève progressivement en même temps que le rythme se ralentit, et se régularise s'il était auparavant irrégulier. A un moment donné les pulsations se sont considérablement ralenties et la pression moyenne devient égale ou souvent inférieure à ce qu'elle était avant l'expérience. Au fur et à mesure qu'augmente le ralentissement du rythme cardiaque, les courbes respiratoires de la pression s'exagèrent et le pouls se gémme de manière variable. Ce stade de rareté du pouls digitalique a une durée d'autant plus longue que la dose active est plus faible ; quand cette dernière n'est pas mortelle, le rythme cardiaque et la pression artérielle reviennent peu à peu à la normale, sinon commence un stade nouveau qui conduira l'animal à la mort.

Ce stade est marqué par une accélération du rythme ; il débute brusquement et s'accompagne très rarement d'une hausse de la pression sanguine ; ordinairement cette dernière qui baissait déjà à la fin de la période de ralentissement, continue à descendre progressivement tout en subissant des oscillations inégales assez parallèles aux mouvements de la respiration.

Assez souvent on voit survenir à cette période des séries de pulsations ralenties alternant avec l'accélération.

Finalement la pression est très basse, elle tombe à zéro et le cœur s'arrête ; mais l'animal présente encore pendant 3 à 4 minutes des mouvements respiratoires de plus en plus espacés ; ces mouvements sont très amples et bruyants, surtout l'expiration.

La macération à 1 % donne les mêmes résultats que l'infusion (fig. 1).

Il est une chose qui frappe l'attention quand on considère globalement un assez grand nombre d'expériences faites avec l'infusion ou la macération : c'est la variabilité assez grande des résultats que l'on obtient. Ainsi, bien que, comme je l'ai dit tantôt, l'existence ou l'importance de la chute de pression qui accompagne généralement l'injection intraveineuse de l'une ou l'autre des deux drogues dépendent de la rapidité de leur introduction, il arrive parfois qu'elle soit très accentuée, malgré la lenteur de l'introduction, ou que, malgré sa rapidité, elle soit nulle ou à peu près.

Parfois la pression s'élève considérablement, d'autres fois elle change à peine. La rareté du pouls qui l'accompagne peut être, avec de mêmes doses, ou très accentuée ou très peu nette. Le stade d'accélération s'accompagne parfois d'une hausse de la pression, contrairement à ce qui a lieu d'habitude ; tandis qu'ordinairement la mort du cœur se produit après une chute progressive de la pression, je l'ai vu une fois survenir par chute brusque, alors que la tension sanguine était très élevée.

La dose semble n'avoir rien à voir dans cette particularité, car celle que j'employais était toujours sensiblement la même. Je crois plutôt qu'il faut incriminer, pour expliquer la variabilité de l'action, l'inconstance de

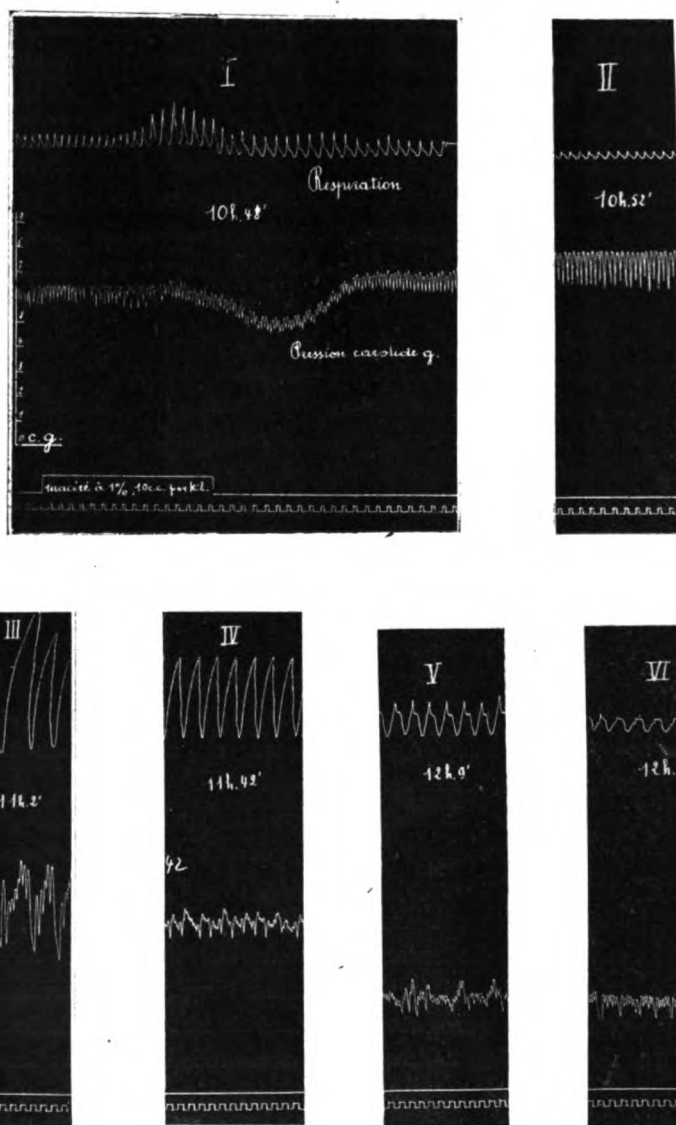


Fig. 1. — Chien mâle de 7 kilogrammes. Morphine 7 centigrammes. Manomètre à mercure dans la carotide gauche. Pneumographe de Knoll.

I. Tracé pris 11 minutes après le début de l'expérience; effet d'une injection intraveineuse de 10 cc. par kilogramme d'une macération à 1 %; dépression passagère avec diminution de l'amplitude suivie d'une élévation progressive de la pression avec ralentissement du rythme et augmentation de l'amplitude. — II. 4 minutes après I, l'amplitude, le ralentissement et la pression ont augmenté encore. — III. Tracé pris 2 minutes après une nouvelle injection de 10 cc. par kilogramme : les oscillations respiratoires ont augmenté; la pression a diminué. — IV. Début de la période d'accélération avec arythmie. — V. Même période, la pression continue à descendre. — VI. Tracé pris 5 minutes avant l'arrêt du cœur.

la composition de la plante qui change, comme on sait, avec le terrain où elle a poussé, le moment de la récolte, l'âge, le procédé de dessiccation, la durée de conservation, etc. etc

Il semble aussi qu'il faille attacher une certaine importance aux détails de la préparation et que de légères différences de température ou de temps d'infusion peuvent avoir des conséquences dans l'activité de la préparation. Le vieillissement de cette dernière doit même être pris en considération, car je crois qu'elle s'altère assez rapidement : j'ai constaté en effet qu'une macération qui le jour de sa filtration donnait une hausse de pression et un ralentissement bien caractérisés, ne produisait, dans une expérience faite le lendemain, qu'un ralentissement peu notable et une hausse de la pression beaucoup moindre; sa toxicité aussi avait diminué. Il faut cependant tenir compte des différences d'aptitudes réactionnelles que l'on peut rencontrer chez les animaux employés.

Les expériences de double vagotomie cervicale pratiquée pendant la période de ralentissement survenant après injection intraveineuse d'une dose suffisante d'infusion à 1 % m'ont régulièrement donné les résultats représentés graphiquement dans la fig. 2.

Il s'agit spécialement ici d'une chienne de 4 kilogr., ayant au début (I, fig. 2) une pression carotidienne moyenne de 12 cm. de mercure; il y a 66 pulsations à la minute. L'injection d'une durée de 2 minutes, de 10 c.c. par kilogr. de l'infusion, détermine une hausse progressive de la pression avec accélération passagère du rythme; cette dernière fait place après quelques secondes à une diminution progressive de la fréquence, tandis que la pression reste uniformément élevée; 3 minutes après la fin de l'injection on note une pression de 15.2 cm. et une fréquence de 54 pulsations à la minute. A ce moment on fait la double vagotomie cervicale (partie II de la figure 2). Alors survient une hausse subite de la pression qui s'élève aux environs de 21 cm. et une accélération quasi instantanée (23 pulsations les 10 premières secondes, 27 pendant les 10 secondes suivantes).

Après 1 minute, il y a 20,6 cm. de pression carotidienne moyenne et 33 pulsations aux dix secondes, soit 198 à la minute. — Six minutes après la vagotomie la situation est la même : pression 21,5 cm.; fréquence 190 à la minute (partie 3 de la figure II). A ce moment une nouvelle injection de 10 c.c. par kilogramme reste sans effet sur le rythme, mais l'amplitude des pulsations diminue : pression 20.8 cm. et fréquence 198 à la minute. Le chien meurt subitement 15 minutes après la première injection, alors que la pression était de 15 cm. (partie IV de la figure 2).

Quand j'injecte l'infusion de digitale chez un animal préalablement vagomotisé, le ralentissement digitalique du pouls si constamment remarquable chez l'animal intact ne se montre jamais. Il en a été ainsi notam-

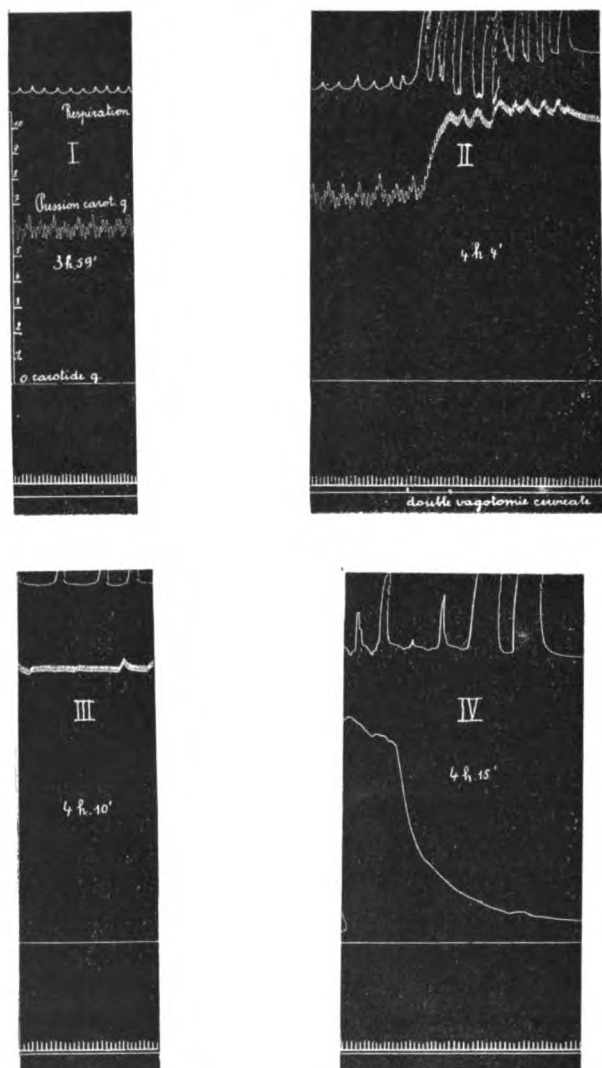


Figure 2. — Chienne de 4 kilogrammes. Morphine 4 centigrammes. Manomètre à mercure dans la carotide gauche. Pneumographe de Knoll.

I. Tracé pris 4 minutes après le début de l'expérience; la pression carotidienne est de 12 cm. de mercure, la fréquence du pouls 86 pulsations à la minute. — II. 3 minutes après la fin d'une injection de 10 c.c. par kilogramme d'une infusion à 1 ‰, on a une pression de 15.2 cm. et une fréquence de 54 pulsations à la minute. A ce moment la double vagotomie produit quasi subitement une hausse de pression qui s'élève à 21 cm. et une accélération qui atteint 27 pulsations aux 10 secondes après 20 secondes. — III. Tracé pris 6 minutes après II : la pression est toujours très haute; l'accélération persiste. — IV. Une nouvelle injection de 10 c.c. par kilogramme reste sans effet sur le rythme et amène après 5 minutes la mort du cœur alors que la pression était encore élevée.

ment chez une chienne de 5 k. 300 : 25 minutes après la vagotomie cervicale double, la pression carotidienne gauche a une valeur de 17 cm, de mercure, la fréquence est de 162 pulsations à la minute. On injecte alors lentement (10 minutes) 10 c.c. par kilogr. de l'infusion. Cette injection amène 1 minute après son début, une chute de la pression qui, après une autre minute, tombe à 12 cm., elle se relève ensuite progressivement pour atteindre son summum, c'est-à-dire 19.4 cm., 5 minutes après le début de l'injection. En ce qui concerne la fréquence du pouls, le rythme cardiaque loin de se ralentir s'accélère au moment de l'acmé de la dépression et cette accélération atteint 174 à la minute au moment où la pression s'est relevée à son maximum. En même temps que la pression remonte, l'amplitude des pulsations croît jusqu'à atteindre à peu près le double de ce qu'elle était avant l'injection. Pendant les 3 dernières minutes que dure l'injection, la fréquence ne se modifie pas, la pression décroît lentement, l'amplitude diminue. L'injection finie, la situation est telle : pression 18 cm.; fréquence 174 à la minute. Puis l'arythmie augmente et la pression diminue et l'animal meurt alors que la pression est très basse.

La macération à 1 % se comporte d'une manière absolument semblable à celle de l'infusion. L'injection de 20 c.c. par kilogr. chez une chienne de 5 k. 100 amène, après une courte période d'accélération et une chute notable de pression, une phase de ralentissement très net; ce dernier fait place de la même manière que précédemment à une accélération avec saut brusque de la pression dès que les 2 vagues sont coupés au cou. Si, au contraire, on injecte une semblable dose alors que les X sont déjà coupés, la pression s'élève, l'amplitude des pulsations augmente mais le ralentissement manque complètement.

3° Extrait fluide de Parke et Davis.

Ce médicament qui se présente sous forme de liquide noir et épais, possède en injection intraveineuse une toxicité considérable; à la dose de 2 dixièmes de centimètre cube par kilogramme d'animal, il tue un chien de 5 à 6 kilogrammes en $3/4$ d'heure environ; $1/2$ c.c. par kilogr produit la mort en quelques minutes.

Quand on le dilue dans du liquide physiologique et de l'alcool à raison de 1 c.c. d'extrait pour 2 d'alcool et 7 de liquide physiologique, le premier effet de l'injection intraveineuse est d'amener une hausse de la pression sanguine qui devient bientôt très considérable et qui s'accompagne d'une rareté progressive du pouls. Quand on l'injecte à l'état pur, on observe les mêmes phénomènes, mais précédés d'une dépression légère et de courte durée. Au bout de 4 à 5 minutes, après une dose de 0,1 c.c. par kilogr., beaucoup plus tôt quand la dose est plus forte,

l'élévation de la pression a atteint son maximum. Puis, la rareté du pouls devenant plus grande, la pression moyenne baisse et peut même devenir moindre qu'elle ne l'était au début de l'expérience. Après un temps d'autant plus court que la dose est plus élevée, il se produit, dans la moitié des cas, aussi bien avec des doses faibles qu'avec des doses fortes, une élévation brusque de la pression qui atteint un degré plus élevé que jamais et qui persiste jusqu'au moment de la mort en ne baissant que légèrement. Elle s'accompagne d'une accélération considérable. Au fur et à mesure qu'on approche de l'arrêt du cœur, les pulsations diminuent progressivement d'amplitude mais ne deviennent guère arythmiques que tout à la fin quand la pression subit des oscillations importantes. La respiration ne cesse que 3 à 4 minutes après l'arrêt du cœur. Dans une autre moitié des cas, la période d'accélération manque complètement, tandis que la pression après avoir atteint son acmé, continue à descendre, la rareté du pouls augmente et devient étonnante. L'animal meurt avec un rythme cardiaque parallèle au rythme respiratoire et une pression très basse.

La double vagotomie cervicale pratiquée au moment du ralentissement du rythme cardiaque, provoquée par une injection intraveineuse d'extrait fluide de Parke et Davis, fait hausser la pression et amène une accélération considérable du pouls.

Ainsi un chien mâle de 3 k. 600, dont la pression carotidienne moyenne était 10,6 cm. de mercure et la fréquence du pouls 69 à la minute au début de l'expérience présente, 1 1/2 minute après l'injection de 0,1 c.c. d'extrait fluide par kilogr., une pression de 11,2 cm. et une fréquence de 48; la double section des X amène, quasi brusquement, 22,6 cm. de pression, et une fréquence de 23 aux dix secondes, soit 138 à la minute (dix premières secondes 18, dix suivantes 22, dix suivantes 23). Après 5 minutes, la pression qui diminue insensiblement est de 19,6 cm. et la fréquence 132; une nouvelle injection de 0,1 c.c. d'extrait élève momentanément la pression qui atteint 20,8 cm. sans modifier sensiblement la fréquence : 138.

Bientôt apparaît la période arythmique et le chien meurt subitement 18 minutes après la 1^{re} injection avec une pression de 11 cm.

L'extrait fluide de Parke et Davis est incapable de ralentir le rythme cardiaque quand la double vagotomie a supprimé les fibres inhibitrices du cœur. Un chien mâle de 6.1 kgr. (figure 3), qui avant la vagotomie avait une pression crurale gauche de 9 cm. et une fréquence de 14 aux dix secondes, et après la vagotomie 13 comme pression et 25 comme fréquence (partie I de la fig.) reçoit 0.1 c.c. par kilogr., d'extrait; on note

après l'injection (II) :	pression 17,4;	fréquence :	26
après 3 minutes :	» 14,5;	»	26
après 13 minutes (III)	» 15,6;	»	26

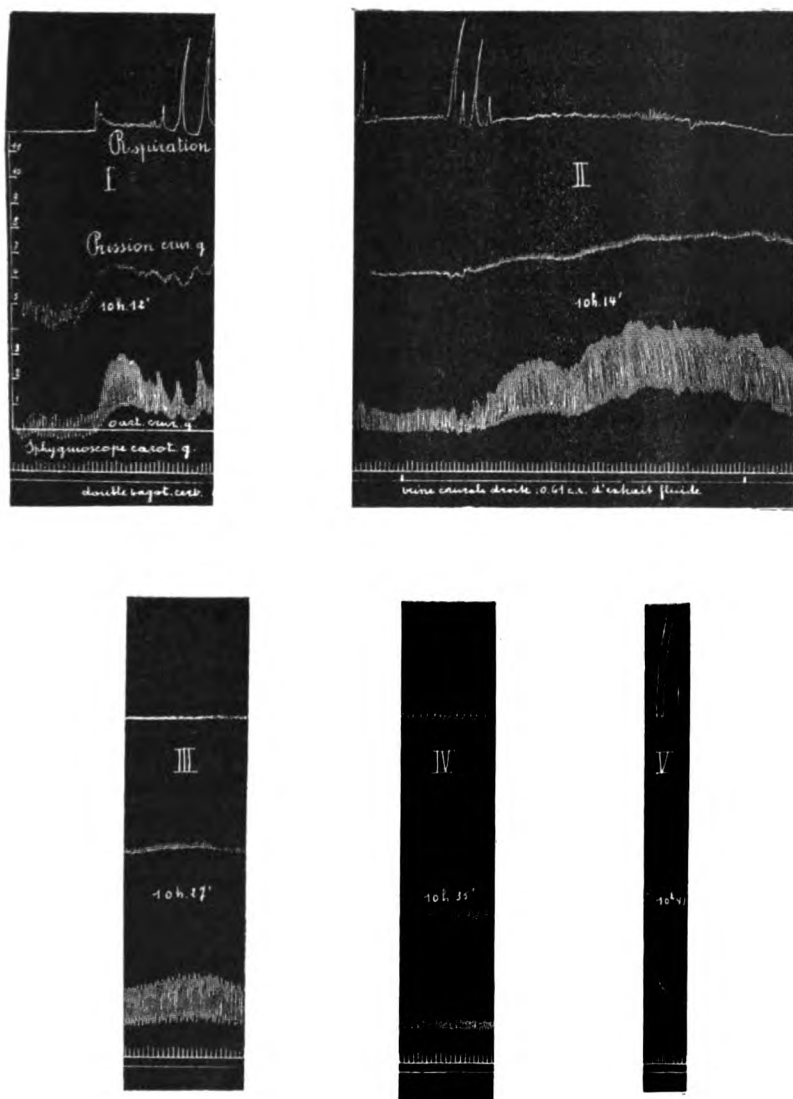


Figure 3. — Chien mâle de 6 kilogrammes, 100. Morphine 6 cgr. 1. Manomètre à mercure dans la crurale gauche. Sphygmoscope de Marey dans la carotide gauche. Pneumographe de Knoll.

I. Tracé pris 10 minutes après le début de l'expérience; double vagotomie cervicale qui subitement élève la pression de 9 à 13 cm. et la fréquence de 14 à 25 pulsations aux 10 secondes. — II. Tracé pris 2 minutes après I: l'injection de 0.1 c.c. d'extrait fluide Parke et Davis par kilogr., produit une élévation de la pression sans ralentissement du rythme, avec augmentation de l'amplitude. — III. 13 minutes après II, la pression a baissé, l'amplitude a diminué, la fréquence n'a pas changé. — IV. Le stade d'irrégularité est apparu, la pression continue à diminuer ainsi que l'amplitude. — V. Arrêt du cœur.

L'extrait fluide a doublé l'amplitude des pulsations (II). Cette amplitude diminue en même temps que la pression descend.

Enfin le stade d'irrégularité apparaît et l'animal meurt alors que la pression était encore élevée.

La dose considérable de $1/2$ c.c. d'extrait par kilogr. m'a donné avant 26, après 25 pulsations aux 10 secondes.

Chez une chienne vagotomisée de 6,8 kilogr. l'injection de 2 c.c. d'extrait fluide a donné une élévation considérable de la pression avec augmentation de l'amplitude et sans aucun ralentissement du rythme; une minute environ après le début de l'injection, la courbe des pulsations prend un caractère tel qu'elle pourrait à première vue en imposer pour un ralentissement. Seulement un examen attentif démontre qu'il s'agit ici simplement de pulsations arythmiques, irrégulières et inégales, que l'imperfection du procédé graphique employé ne permet pas d'enregistrer nettement et complètement.

3^e Digalène de Cloetta.

L'injection intraveineuse d'un centimètre cube de digalène (correspondant à 0.3 mgr. de digitoxine) par kilogramme d'animal, amène, comme premier phénomène, une chute de la pression sanguine et une accélération passagère des contractions cardiaques avec diminution de leur amplitude; mais ces deux derniers effets ne se montrent que si l'introduction du médicament a été assez rapide. Puis la pression s'élève et atteint son maximum après $1\frac{1}{2}$ à 2 minutes; dans la suite elle reste élevée, mais un ralentissement sensible n'apparaît qu'après une dizaine de minutes et encore est-il peu notable et s'accompagne-t-il d'une augmentation de l'amplitude. Après environ $1\frac{1}{2}$ heure, la fréquence du pouls et la pression reprennent leur valeur initiale, mais l'augmentation de l'amplitude persiste.

A ce moment une nouvelle injection de la même dose amène la succession des mêmes phénomènes qui s'effacent après une dizaine de minutes. Après cette seconde injection, le ralentissement du rythme est quasi nul et l'élévation de la pression peu considérable. Une 3^e dose de 1 c.c. par kilogr. produit d'abord une chute de pression puis une élévation sans altération du rythme ni augmentation de l'amplitude des contractions. Après 3 à 4 minutes arrive une période brusque de tachycardie avec inégalités et irrégularités et chute progressive de la pression. Le cœur s'arrête brusquement après environ 10 minutes alors que la pression est devenue très basse. La figure 4 reproduit graphiquement ces phénomènes.

Quand on administre d'emblée une dose de 3 c.c. par kilogramme, le ralentissement du rythme est plus considérable, il apparaît quasi immédiatement après l'injection et dure environ 1 heure. Il est brusquement suivi d'une période d'accélération avec chute progressive de la

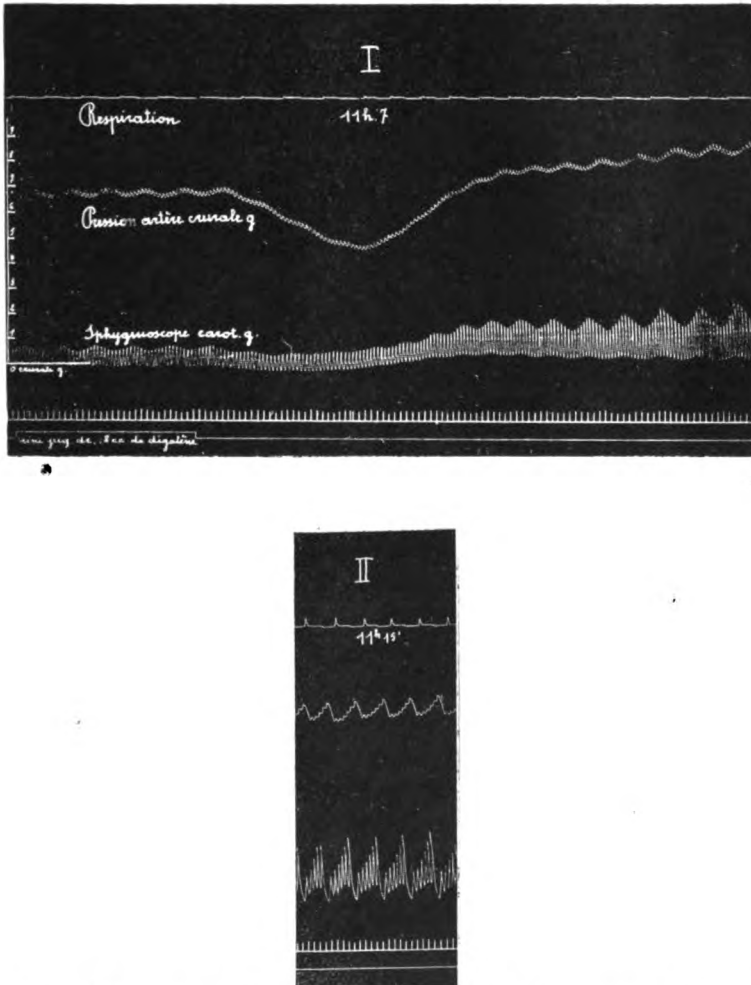


Figure 4. — Chien mâle de 8 kilogrammes. Morphine 4 centigrammes. Manomètre à mercure dans la crurale gauche. Sphygmoscope dans la carotide gauche. Pneumographe de Knoll.

I. Tracé pris 13 minutes après le début de l'expérience; effet d'une injection intraveineuse de 1 c.c. par kilogr. de la solution de digalène Hoffmann-Laroche : il y a d'abord une chute de la pression sanguine passagère, puis une élévation de la pression sans ralentissement du rythme. — II. Tracé pris 8 minutes après l'injection : la raréfaction du pouls est apparue, l'amplitude a augmenté, la pression a un peu baissé. — 20 minutes après la première injection, la fréquence et la pression ont repris leur valeur initiale; une nouvelle injection de 1 c.c. par kilogr. de digalène produit après une chute passagère une élévation peu considérable de la pression et un ralentissement quasi nul; ils ont d'ailleurs disparu en 10 minutes : à ce moment la pression baisse progressivement et l'arythmie apparaît. Une 3^e injection de même valeur que les précédentes accentue ces phénomènes et finalement le cœur s'arrête. La respiration continue à se faire pendant 3 minutes.

pression. Cette dernière dure $\frac{1}{4}$ d'heure et le chien meurt comme dans le cas précédent.

La digalène arrête le cœur avant la respiration comme les médicaments précédemment étudiés.

Quand on coupe les vagues au cou, le ralentissement du rythme du cœur produit par la digalène fait brusquement place à une accélération. Ainsi, chez une chienne de 6 kilogr., qui au début de l'expérience avait une pression carotidienne moyenne de 11 cm. de mercure et un pouls d'une fréquence de 72 pulsations à la minute, la double vagotomie faite pendant la phase de ralentissement succédant à une injection de $\frac{1}{2}$ mgr. de digalène par kilogr. d'animal amène une fréquence de 186 et une pression de 22,6 cm. L'augmentation de la fréquence est rapide mais progressive : pendant les 10 premières secondes il y a 23 pulsations, puis 30, puis 31. Après 18 minutes, la pression qui a progressivement diminué est de 16 cm., 4 et la fréquence 180; une nouvelle injection amène après une légère dépression 17 cm. de pression et 186 de fréquence; bientôt apparaît la période d'arythmie et l'animal meurt avec une pression haute.

D'un autre côté toutes les expériences qui ont été faites nous ont démontré que la digalène, pas plus que l'infusion, la macération et l'extrait fluide ne peut ralentir le rythme cardiaque quand les deux nerfs vagues ont été sectionnés au cou. Ainsi chez un chien de 6 kilogr. la vagotomie a fait monter la pression de 12,4 à 19 cm. de mercure, et la fréquence de 72 à 132 pulsations à la minute. Si on fait une injection intraveineuse de $\frac{1}{2}$ milligramme de digalène par kilogramme, dose égale à la plus petite dose mortelle par cette voie⁽¹⁾, la pression s'élève à 19 cm., l'amplitude augmente et le rythme loin de se ralentir s'accélère, 156. Dans la suite on note :

2 minutes après l'injection : pression 19,4; fréquence 156;					
6	»	»	:	»	16,4; » 162;
10	»	»	:	»	15,4; » 156;
14	»	»	:	»	15 ; » 162;
22	»	»	:	»	13 ; » 162;
35	»	»	:	»	9,4; » 155;

Toutes mes expériences m'ont donné des résultats semblables à ceux qui ont été décrits, sauf une : chez un animal, en effet, $\frac{1}{2}$ mgr. de digalène par kilogr. a produit un ralentissement qui a perduré et s'est exagéré après double vagotomie; cette dernière n'avait donné qu'une accélération passagère et peu considérable; la répétition de la même dose de médica-

(1) GEORGES ÉTIENNE : *Recherches comparatives de la plus petite dose mortelle de divers dérivés et préparations de la digitale* Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique. T. XX, 1908.

ment a amené une phase d'accélération brusque, avec hausse de pression suivie de la mort par arrêt du cœur. En somme cet animal s'est comporté comme si les pneumogastriques avaient été intacts; et comme je suis certain (la nécropsie m'en a assuré) d'avoir sectionné les 2 vagues, je ne puis m'expliquer l'anomalie de cette expérience qu'en supposant que toutes ou partie des fibres ralentissantes du vague avaient emprunté une autre voie pour atteindre le cœur.

4^e Digitoxine de Merck et digitaline de Miahle.

J'injectais la digitoxine de MERCK sous forme de solution alcoolique au 1000^e diluée au 10^e dans du liquide physiologique et la digitaline de MIAHLE sous forme de la solution commerciale diluée de la même manière. Dix centimètres cubes du mélange final renfermaient donc 1 mgr. de principe actif; ce mélange ne possédait du fait de son alcool aucune action nocive sur les éléments du sang ni sur la circulation. Une dose de 1 mgr. par kilogramme d'animal, ainsi introduite dans la veine jugulaire, détermine sans modification antérieure un ralentissement progressif du rythme cardiaque avec élévation lente et graduelle de la pression sanguine. A un moment donné, le ralentissement devient si considérable que la pression moyenne diminue; elle tombe même souvent un peu en dessous de la pression initiale. Cette phase dure 1 heure environ et 10 minutes avant la mort elle fait brusquement place, comme l'a décrit L. PLUMIER (1), à une accélération considérable avec élévation de la pression. Les pulsations alors ne deviennent irrégulières que peu avant l'arrêt du cœur. Ce dernier se fait alors que la pression sanguine est encore relativement élevée. La respiration ne s'arrête que 3 à 4 minutes après le cœur.

La digitaline de MIAHLE-PETIT donne des résultats absolument superposables à ceux de la digitoxine de MERCK.

Pour ce qui concerne la cause du ralentissement du rythme, j'ai toujours obtenu avec la solution de digitaline de MIAHLE et PETIT, des résultats semblables à ceux que je consigne ci-dessous.

Chez une chienne de 6 1/2 kilogr. je sectionne les vagues au moment où l'injection intraveineuse de 1/2 mgr. de digitaline par kgr. a changé la pression de 12 cm. et la fréquence de 66 pulsations à la minute en une pression et une fréquence respectivement de 11,8 cm. et de 48 pulsations: il se produit une brusque élévation de pression et un forte accélération qui atteint toute son intensité en 20 secondes. Après 3 minutes la pression atteint son acmé 20,6 cm. et la fréquence à ce moment correspond à 138 pulsations à la minute.

En injectant après double vagotomie une dose correspondante du

(1) L. PLUMIER : l. c.
Arch. Int.

même médicament à un chien mâle de 6 kilogrammes la fréquence et la pression qui étaient 51 et 10,4 au début, et 156 et 18,2 après vagotomie, deviennent 156 et 18,4 immédiatement après une injection.

3 minutes après on note :	156 et 17,2;
5 " " "	165 et 20,6;
12 " " "	177 et 21.

A ce moment, commence la période d'arythmie.

L'injection provoque encore une augmentation progressive de l'amplitude des contractions.

En ce qui concerne la digitoxine de MERCK les expériences que j'ai établies ont confirmé celles de L. PLUMIER (1); chez le chien empoisonné par la digitoxine la section des deux pneumogastriques détermina les mêmes phénomènes : le passage de la phase de rareté du pouls à la phase d'accélération, d'une part; d'autre part quand on fait chez le chien la double vagotomie au cou, la digitoxine ne détermine plus le ralentissement du rythme cardiaque. Cependant alors même que les vagues sont coupés, l'injection d'une dose massive de digitoxine peut déterminer un ralentissement et même un arrêt du cœur.

Ce ralentissement commence quasi en même temps que l'injection et cesse un peu après elle; il coïncide avec une chute de la pression et est immédiatement suivi d'une hausse de pression avec accélération du rythme. Il ne s'agit évidemment ici que d'une action directe du médicament sur le cœur.

IV. — CONCLUSIONS.

Tous les dérivés ou préparations de la digitale que j'ai étudiés, en ce qui concerne leur action sur le rythme du cœur, déterminent d'abord une rareté du pouls à laquelle fait suite, si la dose est mortelle, une accélération des battements cardiaques avec inégalités et irrégularités diverses. L'intensité du ralentissement est moindre pour la digalène que pour les autres médicaments; le macéré et l'infusé déterminent parfois des ralentissements considérables, d'autre fois des doses égales ralentissent à peine le rythme; c'est l'extrait fluide, la digitoxine et la digitaline qui ont l'action ralentissante la plus énergique.

La durée de ce stade est la plus longue avec ces deux derniers produits.

L'extrait fluide, la digitaline et la digitoxine déterminent une accélération qui laisse d'abord le rythme à peu près régulier, ce n'est que lorsque

(1) L. PLUMIER : l. c.

la mort est proche que les inégalités et les irrégularités se montrent. Au contraire les autres drogues déterminent une accélération avec des pulsations arythmiques dès le début.

L'action sur la pression sanguine bien qu'elle soit schématiquement la même, présente cependant certaines nuances. Chaque préparation amène une hausse de la pression sanguine pendant la période de pouls rare qui s'abaisse dans la suite quand la rareté est très accentuée.

Seulement la macération, l'infusion et la digalène produisent auparavant par irritation de l'endocarde vraisemblablement une dépression passagère. Quand le pouls s'accélère, il se produit une hausse subite de pression avec l'extrait fluide, la digitaline et la digitoxine; cette hausse se maintient à peu près dans la suite et l'animal meurt alors que la pression était très élevée; les autres médicaments n'ont pas cet effet, la pression loin de s'élever continue à descendre et l'animal meurt avec une pression très basse. Le cœur s'arrête toujours régulièrement quelques minutes avant la respiration.

Nous n'avons constaté aucune différence essentielle entre les divers médicaments étudiés au point de vue de leur action sur le rythme cardiaque.

Le ralentissement qu'ils déterminent normalement, disparaît brusquement en même temps que s'élève la pression, lorsqu'on sectionne les deux pneumogastriques au cou. Ce phénomène reproduit exactement ce qui se passe souvent dans l'intoxication par la digitale quand le pouls, modifiant brusquement son rythme, passe d'une rareté notable à une accélération considérable.

On est donc en droit d'admettre avec L. PLUMIER⁽¹⁾ qu'au moment où cette modification a lieu dans le rythme du pouls, il se produit une paralysie des vagues soit à leur origine, soit à leurs terminaisons.

Or, comme la digitale sous quelque forme que nous l'ayons employée, se montre incapable de ralentir le pouls d'un chien vagotomisé, il faut bien admettre que le ralentissement digitalique du pouls est uniquement dû à une action centrale, je veux dire à une action sur le système modérateur extrinsèque du cœur et qu'il faut en exclure toute influence périphérique.

(1) L. PLUMIER : l. c.

DEUXIÈME PARTIE.

Action de divers dérivés et préparations de la digitale sur le cœur isolé d'animaux à sang chaud.

I. — HISTORIQUE.

On peut résumer l'influence générale de la digitale sur le cœur, au premier stade ou stade thérapeutique de son action, en disant : qu'elle renforce, ralentit et régularise les contractions cardiaques quand elles sont affaiblies, accélérées ou irrégulières. Depuis longtemps les pharmalogues ont recherché la part qui revenait en propre au myocarde, dans cette triple action du médicament.

Certains faits parlaient déjà en faveur d'une action directe de la digitale sur le muscle du cœur : la faible réaction du myocarde dégénéré vis-à-vis de la digitale et la tétanisation du myocarde qui précède la mort et qui est l'ultime expression de l'action musculaire des principes du médicament.

A cause des conditions particulièrement favorables de l'expérimentation, ce fut d'abord sur le cœur isolé de la grenouille qu'on démontra l'action directe de la digitale. Et sur la foi de ces expériences sur le cœur isolé d'animaux à sang froid, on a cru d'abord que, chez l'animal à sang chaud aussi, une partie au moins de l'action, non seulement régularisante et renforçante, mais encore ralentissante, était due à une action directe sur la fibre musculaire du cœur.

Dans la suite, FRANÇOIS FRANCK (1) démontra que, si on réduit chez un chien la circulation générale au circuit cardio-pulmonaire, le cœur se comportait exactement de la même manière vis-à-vis de la digitale que le cœur de l'animal intact, c'est-à-dire, qu'au stade thérapeutique, le rythme était ralenti et les pulsations renforcées. Comme l'a fait remarquer L. PLUMIER ces expériences eussent été concluantes si le médicament n'avait exercé aucune influence vaso-constrictive directe sur les vaisseaux pulmonaires; en réalité cette action a été démontrée par cet auteur. L. PLUMIER (2) a montré, en outre, qu'il y avait dans le travail de F. FRANCK une seconde cause d'erreur : c'est l'action dépressive et ralentissante que l'alcool exerce sur le cœur, alcool qui est toujours contenu en assez forte proportion dans les différents produits commerciaux dont usait l'auteur.

(1) FRANÇOIS FRANCK : *Analyse expérimentale de l'action de la digitaline sur la fréquence, le rythme et l'énergie du cœur*. Clinique médicale de la Charité. Paris, 1894.

(2) L. PLUMIER : l. c.

Les premières recherches de l'action de la digitale, sur des cœurs complètement isolés et extraits d'animaux à sang chaud, ont été faites par HEDBOM (1).

Il travaillait sur des cœurs de lapins, et ajoutait au liquide nutritif de fortes doses de digitaline, variant de 1 : 83.000 à 1 : 38.500. Le cœur, sous cette influence, présentait une courte période d'accélération, attribuée par l'auteur à une excitation de la paroi cardiaque par le médicament, puis une diminution insensible et progressive de la fréquence des pulsations. Le stade initial d'accélération était suivi d'une augmentation progressive de l'amplitude des contractions, qui atteignait son maximum ensuite peu à peu. L'emploi de doses plus considérables (2.6-4 mgr. pour 100 c.c. de liquide nutritif) fait diminuer rapidement la grandeur des pulsations. Enfin à la période de régularité, faisait suite une période terminale d'irrégularités diverses, avec accélération plus ou moins forte, et le cœur finissait par s'arrêter en systole.

Les recherches que BRAUN et MAGER (2) ont entreprises sur le cœur isolé du chat, préparé selon la méthode de LANGENDORFF, ont porté sur l'action de différentes substances du groupe de la digitale : infusion, digitaline, digitonine et digitoxine soluble de CLOETTA. Ces deux auteurs ont observé, comme HEDBOM, immédiatement après l'addition du médicament, une accélération passagère en même temps qu'une augmentation transitoire des amplitudes des contractions, cette dernière se montrant tantôt plus tôt tantôt plus tard. Puis, il se produisait un stade de ralentissement primaire, et enfin un stade d'irrégularités diverses (formation de groupes, contractions hémisystoliques, asynchronisme dans les pulsations des deux ventricules) avec en ralentissement secondaire ultime. Cette dernière période produisait une syncope progressive du cœur et un amoindrissement des excursions ventriculaires, jusqu'à l'arrêt systolique du cœur.

BRAUN et MAGER ont également constaté, qu'après l'emploi de petites doses, le cœur peut se rétablir en passant par une série de stades inverses aux stades d'intoxication; ils ont vu que l'action régularisante allait jusqu'à faire cesser la fibrillation d'un cœur. Nos deux auteurs n'ont constaté aucune différence dans l'action des quatre médicaments étudiés, à cette seule exception près, qu'au stade d'intoxication, la formation de groupes est moins accentuée avec la digitoxine qu'avec les autres médicaments.

HEINZ (3) fait remarquer que beaucoup des résultats acquis par BRAUN

(1) HEDBOM : *Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugethierherz*. Skand. Arch. f. Physiolog. Bd. 8, v. 9. 1898.

(2) BRAUN u. MAGER : *Ueber die Wirkung der Digitaliskörper auf das isolirte Säugethierherz*. Sitzungsber. d. Wien. Skad. Bd. 108, III. Abt. 1899.

(3) HEINZ : *Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie*. Bd. I, p. 1032. 1905.

et MAGER sont sujets à caution, car ou bien les doses employées étaient trop élevées, ou bien leur ordre de recherches était mauvais et leur technique insuffisante.

Dans un travail plus récent et au moyen d'une méthode parfaite, GOTTLIEB et MAGNUS (1), ont étudié l'action des substances du groupe de la digitale sur le cœur isolé du chat. Leurs recherches ont porté sur la strophantine de MERCK, la strophantine de BÖHRINGER et la digitoxine de MERCK. La dose adoptée, parce qu'elle était la plus convenable, était 0,2 mgr. de strophantine et 1.25 mgr. de digitoxine pour 250 c.c. de la solution nutritive.

GOTTLIEB et MAGNUS ont surtout bien étudié le stade initial ou de régularité, et ils ont constaté, qu'à ce moment, les substances étudiées augmentent l'ampleur des contractions du cœur et que leur fréquence est le plus souvent invariable ou augmentée. Le fort ralentissement qui se montre régulièrement chez l'animal complet, n'apparaît jamais quand le cœur est isolé. L'influence régularisante de la digitale peut aller jusqu'à régulariser les contractions d'un cœur isolé qui fibrille. Quant au renforcement de chaque contraction, il est dû au raccourcissement plus considérable du cœur pendant la systole, et en même temps, au moins dans certaines recherches, à une amplification plus grande du tracé diastolique.

Le stade de régularité peut, suivant GOTTLIEB et MAGNUS, faire place presque directement à un arrêt systolique. Sinon il se produit un stade d'irrégularité pendant lequel la diastole devient de plus en plus incomplète, jusqu'à ce que finalement il y ait un arrêt en systole.

Quant à l'action comparative de ces différents médicaments, GOTTLIEB et MAGNUS, ont seulement constaté que la digitoxine est la moins propre à ce genre de recherches parce que, comme LOEB (2) l'a démontré, elle amène une vasoconstriction dans le domaine coronaire qui diminue fortement l'irrigation du cœur.

Il arrive ainsi que la digitoxine agit de manière à cacher par son action vasculaire l'augmentation de l'activité cardiaque due à son action directe sur le myocarde.

L. PLUMIER (3) admet que la digitaline et la digitoxine renforcent, pour le cœur isolé du chien et du lapin, au stade thérapeutique de leur action, l'activité des contractions, mais sans produire aucun ralentissement du rythme.

(1) GOTTLIEB u. MAGNUS: *Digitalis und Herzarbeit*. Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmacol. Bd. 51. 1904.

(2) OSWALD LOEB: *Ueber die Beeinflussung des Koronarkreislaufs durch einige Gifte*. Arch. f. experiment. Pathologie und Pharmacol. Bd. LI, p. 64 et suivantes 1904.

(3) L. PLUMIER: *Action de la digitaline, de la digitoxine et de l'alcool sur la circulation cardio-pulmonaire*. Journal de Physiologie et de Pathologie générale. 1905, t. VII, p. 455-468. 1905.

Comme le démontre cet historique, l'accord semble fait, entre les auteurs les plus récents, pour admettre que la digitale en général ne ralentit jamais le rythme du cœur isolé des animaux à sang chaud, mais qu'elle renforce ses contractions et qu'elle les régularise quand le cœur bat irrégulièrement ou qu'il fibrille.

Cependant le nombre de médicaments digitaliques mis jusqu'aujourd'hui en expérience est en somme assez restreint; on s'est borné à étudier l'infusion, la digitaline et la digitoxine.

Aujourd'hui que les préparations de digitale se sont multipliées avec une riche variété, il a semblé intéressant de compléter l'étude commencée par BRAUN, MAGER, GOTTLIEB, MAGNUS et L. PLUMIER en soumettant au critérium de l'expérimentation un plus grand nombre de substances.

Avant de commencer la description de mes expériences, je dois dire quelques mots d'une théorie récemment soutenues par IDE (1) et par YERNAUX (2). L'un et l'autre admet que si l'on arrache le cœur à un animal tué par la digitale, et qu'on le soumet à une irrigation artificielle de Langendorff, ce cœur bat aussi régulièrement et aussi longtemps qu'un cœur normal.

Si au lieu de le soumettre à une irrigation de la solution nutritive seule, on le nourrit par une irrigation contenant, litre pour litre, la quantité de digitaline que pourrait posséder le sang d'un animal ayant reçu une dose mortelle, il continue à battre régulièrement, et pour le déranger, il faut 2 ou 3 fois plus de digitale ou d'infusé de digitale.

IDE pense d'ailleurs qu'il y a une impossibilité absolue à l'action de la digitale sur le cœur : la digitale ne circule pas dans le sang, elle en disparaît rapidement, même après injection intraveineuse, et on ne l'y retrouverait déjà plus avant l'apparition du ralentissement.

Cette théorie, si elle était vraie, aurait naturellement pour conséquence d'enlever toute valeur aux expériences sur le cœur isolé. C'est pourquoi j'ai tenu à en vérifier l'exactitude. Auparavant cependant, je tiens à faire remarquer que YERNAUX a opéré dans des conditions un peu particulières : le cœur isolé bat dans un bain de solution physiologique où il doit par conséquent subir un lavage rapide; la solution nutritive contient une dose 3 fois plus forte de calcium que le liquide de Locke ordinaire et 200 grammes de dépôt de sang de cheval pour 800 de liquide; enfin dans beaucoup de cas aucun graphique n'a été pris et on s'est contenté de compter au chronomètre les battements cardiaques.

(1) IDE : *La digitale*. Revue médicale de Louvain. Numéros 11, 13 et 15. 1907.

(2) YERNAUX NESTOR : *Sur le mécanisme de l'intoxication digitalique*. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. V. XVIII, p. 117. 1908.

II. — TECHNIQUE.

J'ai exécuté mes recherches sur des cœurs de chiens, de chats et de lapins, isolés d'après le procédé de LANGENDORFF un peu modifié.

Voici comment je procédais.

L'appareil d'irrigation se compose de deux vases de MARIOTTE, suspendus au même niveau, c'est-à-dire à un mètre au-dessus du cœur. L'un des flacons contient du liquide de LOCKE oxygéné pur, l'autre le liquide de LOCKE additionné, en proportion voulue, du médicament mis en expérience. De chacun de ces vases, part un tuyau en caoutchouc qui se rend à l'une et l'autre branche latérale d'une canule en γ . L'extrémité inférieure de cette dernière, conduit le liquide dans un serpentin de verre, plongé dans une cuve d'eau, dont la température est maintenue constante à environ 40°, au moyen d'un régulateur de gaz à mercure.

La solution nutritive, ainsi chauffée, arrive enfin par une branche latérale à une 2^{de} canule en γ , dont la branche inférieure, conduit au cœur. On comprend aisément, qu'en pinçant l'un ou l'autre des tubes de caoutchouc partis des flacons de MARIOTTE, le cœur sera irrigué par l'un ou l'autre des deux liquides.

L'animal, lié sur la planche d'expérience, après narcose chloroformique, est saigné par section au cou des 2 carotides. Les deux vagues cervicales sont également coupés à ce moment. Quand la bête se débat dans les convulsions agoniques, on incise la peau de la poitrine sur la ligne médiane antérieure, on rabat les 2 lambeaux, l'un à droite et l'autre à gauche, et on enlève rapidement à la cisaille le plastron costo-sternal.

Il faut avoir soin, pendant toute cette manœuvre, d'éviter de léser les grosses veines du creux axillaire, ce qui pourrait amener, à la faveur des derniers mouvements respiratoires, une rentrée d'air et une embolie gazeuse consécutive dans les tissus du cœur.

Une fois les organes intrathoraciques ainsi mis à jour, tous les troncs artériels qui naissent de la crosse de l'aorte sont solidement liés en masse, au moyen d'une ligature commune, placée aussi près que possible de leur émergence. On pince alors l'aorte descendante au moyen d'une pince de PÉAN, dans sa partie la plus voisine de la crosse, puis on introduit un peu plus bas dans ce vaisseau, par une incision latérale et dans la direction du cœur, la branche inférieure de la canule en γ , qui constitue la partie terminale de l'appareil d'irrigation. Il importe que le sommet de la canule pénètre très près de l'orifice aortique sans toutefois atteindre les valvules semi-lunaires, dont l'écartement donnerait lieu à la production d'une large insuffisance et à la pénétration du liquide dans le ventricule gauche. On ne fixe solidement le tube qu'après avoir laissé s'écouler par la branche latérale de la canule un peu de liquide nutritif afin de chasser les bulles

d'air qui auraient pu se glisser pendant la manœuvre, soit dans la canule soit dans l'aorte. On isole le cœur très proprement de toutes ses connexions avec les organes voisines, et on le dénude de son péricarde; l'enlèvement de la pince de PÉAN permet alors au liquide d'irrigation de circuler dans l'organe. Avec un peu d'habitude et de dextérité on parvient à opérer avec assez de rapidité pour que les contractions cardiaques n'aient pas subi un seul instant d'arrêt pendant la durée de la préparation.

En général d'ailleurs, un arrêt momentané du cœur ne compromet en rien la réussite de l'expérience, et, dès qu'arrive la solution nutritive, les pulsations reprennent avec autant de fréquence, de force et de régularité, que si le cœur n'avait pas cessé de battre.

J'inscris les contractions cardiaques de l'organe suspendu par la branche inférieure de la canule en γ , en introduisant dans la portion apexienne du ventricule gauche un crochet en acier, qui transmet les mouvements du cœur à la membrane d'un grand tambour; ce dernier communique, par un tube de caoutchouc de fin calibre, avec un tambour à levier plus petit et plus sensible placé sur le grand enregistreur de HERING.

Mes expériences ont porté sur 38 animaux dont 9 chiens, 24 chats et 5 lapins. A aucun de ces animaux il n'a été administré de chloral avant l'extraction du cœur; le chloral, il est vrai, supprime la fibrillation de l'organe, mais il l'empêche de réagir aussi bien vis-à-vis du médicament. CH. LIAGRE (1) a confirmé récemment cette constatation en ce qui concerne la strophantine et la teinture de strophantus.

Les lapins ne recevaient aucun narcotique. Ce sont ces animaux qui conviennent le moins à des expériences sur le cœur isolé; car d'abord, plus sensibles aux irritations inévitables qu'on leur cause pendant la préparation, les cœurs de lapins s'arrêtent et fibrillent facilement; ensuite, les tissus de leur aorte sont peu résistants et se relâchent pour peu que l'expérience dure, ce qui nécessite dans le cours de celle-ci des modifications de suspension, qui gênent l'interprétation du graphique.

Les cœurs de chien n'offrent pas ce dernier inconvénient, mais ils fibrillent, quoique beaucoup plus rarement qu'on ne l'a prétendu. A mon avis, et comme d'ailleurs le constate HEINZ (2), ce sont les cœurs de chats qui conviennent le mieux à ce genre de recherches. Outre qu'ils sont en général petits et ne demandent pas beaucoup de solution irriguante, leur aorte est résistante et leur fibrillation si rare, que je ne l'ai jamais rencontrée.

(1) CH. LIAGRE : *Action de la teinture de strophantus et de la strophantine sur le rythme du cœur*. Journal de Physiologie et de Pathologie générale, t. 8, 1906, p. 1000.

(2) HEINZ : *Handbuch der experimenteller Pathologie und Pharmakologie*. Bd. I, p. 860. 1905.

Chiens et chats étaient endormis avant la saignée par le narcose chloroformique.

Mes recherches ont successivement porté sur l'infusion et la macération de poudre de feuilles de digitale, la digitaline de NATIVELLE, la digitoxine de MERCK, l'extrait fluide PARKE et DAVIS et le dialysé de BÜRGER.

III. — DESCRIPTION DE L'ACTION DE DIVERS DÉRIVÉS ET PRÉPARATIONS DE LA DIGITALE SUR LE CŒUR ISOLÉ DES ANIMAUX A SANG CHAUD.

1^o Infusion.

J'ai préparé moi-même toutes les infusions qui ont servi à mes expériences comme je l'ai exposé dans un mémoire antérieur (1).

La dose qui a paru la plus convenable était de 100 c.c. de l'infusé à 1 % par litre de liquide de LOCKE. Pour conserver au liquide d'irrigation additionné de principe actif une concentration très voisine de celle du liquide de LOCKE, je préparais ce dernier de telle manière que 900 c.c. continssent la même quantité de sels que 1 litre de liquide normal, et j'ajoutais par 900 c.c. de cette solution saline 100 c.c. de l'infusé à 1 %.

La figure 5 représente graphiquement les résultats que nous avons obtenus dans nos expériences chez le chat. Il s'agit spécialement d'un animal de 3 kilogr., dont le cœur est d'abord soumis à une irrigation artificielle de liquide de LOCKE pur. La première partie du graphique montre les contractions du cœur à ce moment; la fréquence est uniforme, il y a 31 pulsations aux 10 secondes; le rythme est régulier et égal et les sommets systoliques et diastoliques se trouvent sur deux lignes exactement horizontales. Le cœur est irrigué depuis 4 minutes par la solution nutritive.

Dès que la solution, digitalisée comme il a été dit plus haut, arrive dans les vaisseaux coronaires (fig. 5, I), la courbe se modifie nettement. Il y a d'abord toute une longue période de régularité, qui dans notre exemple a duré 8 minutes. Elle se caractérise essentiellement par une augmentation progressive de l'amplitude des pulsations qui atteint rapidement son apogée. C'est précisément cette apogée que représente la 2^e partie du graphique, prise trois minutes après le début de l'action du médicament. Puis le renforcement diminue progressivement et lentement, et de telle manière qu'à la fin de cette période de régularité les contractions sont encore presque aussi amples qu'avant l'action de l'infusion. Le premier graphique montre nettement que le renforcement

(1) GEORGES ÉTIENNE : *Recherches comparatives de la plus petite dose mortelle de divers dérivés et préparations de la digitale.* — Archives de médecine expérimentale, t. XX, p. 366, 1908.

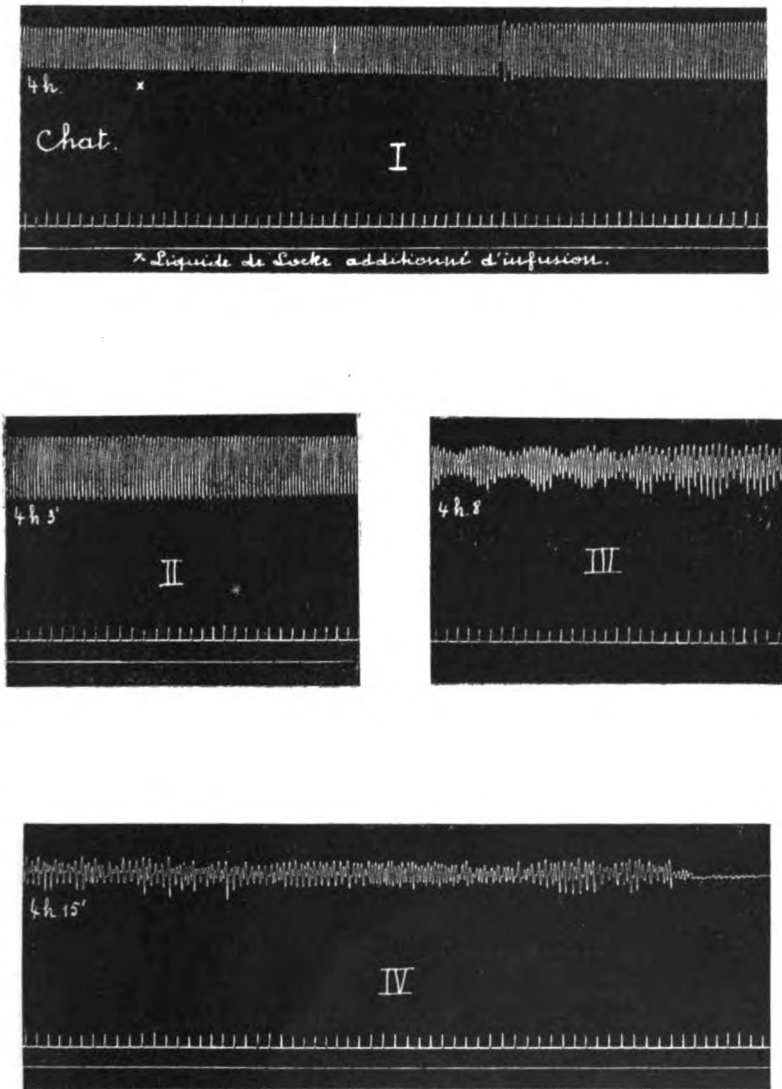


Figure 5. — Circulation artificielle de liquide de Locke dans le cœur extrait du corps d'une chatte de 3 kilogrammes. Tracé des contractions cardiaques : la ligne du graphique descend à chaque systole.

Le cœur est irrigué depuis 4 minutes par du liquide de Locke pur; arrivée du liquide de Locke additionné de 100 c.c. d'infusion à 1 % par litre de liquide nutritif. — II. Le cœur est irrigué depuis 3 minutes par le liquide digitalisé : acmé du renforcement. — III. Le cœur est irrigué depuis 8 minutes par ce même liquide : début de la période toxique. — IV. Le cœur est soumis depuis 15 minutes à l'influence de la digitale : phase ultime de la période toxique.

des pulsations est dû en grande partie à une augmentation de la contraction systolique du myocarde et en moindre partie à une augmentation du relâchement diastolique. C'est la confirmation pour l'infusion de feuilles de digitale du fait que GOTTLIEB et MAGNUS (1) ont déjà signalé pour la digitoxine de MERCK. En ce qui concerne la fréquence pendant ce stade de régularité, il est remarquable que le fort ralentissement du rythme que l'on observe sur le cœur in situ des animaux à sang chaud et que CUSHNY (2) a particulièrement bien étudié, manque d'une manière absolue. Le nombre des pulsations, qui était de 31 aux dix secondes, lors de l'irrigation par le liquide de LOCKE pur, demeure tel pendant toute la période régulière. Dans d'autres expériences la fin de la période de régularité est signalée par une accélération du rythme qui perdure dans la suite.

Vient ensuite une période d'irrégularité et d'arythmie, pendant laquelle l'ampleur des contractions du cœur va en s'affaiblissant progressivement jusqu'à l'arrêt définitif du ventricule qui s'est produit 7 minutes après le début du stade et 15 minutes après l'entrée en scène du principe actif. La fréquence du rythme ne subit guère de changement; elle oscille du début à la fin entre 30 et 32 contractions aux 10 secondes.

L'apparition du stade d'arythmie ne se fait point d'une manière brusque mais progressivement. Au début les contractions se groupent, c'est-à-dire qu'on voit des séries de 5 ou 6 pulsations à peu près égales séparées par des pulsations plus fortes (III fig. 5); peu à peu le nombre des pulsations de chaque série se réduit et il arrive un moment où chaque groupe se compose de 2 pulsations : une grande et une courte.

L'observation attentive du cœur simultanément avec l'observation de la plume inscriptrice montre qu'il s'agit bien là de 2 contractions ventriculaires.

Enfin les inégalités et les irrégularités s'établissent dans toutes leurs variétés (IV. fig. 5).

Chez le chien nous avons répété les mêmes expériences en irrigant le cœur successivement avec du liquide de Locke et avec ce même liquide digitalisé dans la même proportion que chez le chat au moyen de l'infusion de feuilles de digitale à 1 ‰. Les résultats obtenus sont le décalque exact de ceux qui viennent d'être décrits.

Toutes les expériences que j'ai instituées chez ces 2 espèces animales m'ont donné des résultats concordants. Je n'ai guère constaté de variations que dans l'apparition de l'accélération : bien qu'en général elle commence à la fin de la période thérapeutique, elle peut n'apparaître

(1) GOTTLIEB et MAGNUS : L. c.

(2) A. CUSHNY : Journal of experiment. medicine. 1897.

parfois qu'au début du stade d'intoxication, ou même manquer complètement.

Je crois donc pouvoir conclure de cette première série de recherches que l'infusion de feuilles de digitale, dans la première partie de son action, renforce les contractions du cœur isolé du chien et du chat quand ce cœur est non seulement soustrait à toute action de nerfs mais encore placé en dehors de toute influence de variabilité de pression et de température. Jamais ce médicament ne ralentit le rythme cardiaque, mais il peut l'accélérer plus ou moins tardivement.

En terminant cette étude je ferai remarquer que l'arrivée du médicament au cœur ne provoque jamais une action dépressive passagère marquée sur le graphique par une diminution correspondante de l'amplitude des contractions cardiaques. Il n'existe donc dans l'interprétation des tracés du cœur isolé soumis à l'infusion, aucune explication de la baisse de pression carotidienne que j'ai décrite chez l'animal complet après injection intraveineuse.

On notera sur la première partie de la figure 5, la présence de quelques pulsations irrégulières survenues au début de la période de régularité.

Sur d'autres graphiques ce même fait s'est produit exactement au moment de l'arrivée dans les coronaires du médicament actif. Je ne veux cependant rien en conclure, car cette même particularité s'est présentée alors que le liquide d'irrigation était du liquide de Locke pur.

2° Macéré.

J'ai également préparé moi-même le macéré dont je me suis servi, au moyen des mêmes feuilles que l'infusé. Je le fabriquais au titre de 1 pour 100 en laissant au contact la poudre de feuilles, obtenue comme il a été dit plus haut, avec la quantité correspondante d'eau distillée; après 24 heures le tout était filtré, en exprimant convenablement la poudre humide. Le liquide obtenu était brunâtre, un peu plus foncé que celui de l'infusion; il dégageait, de même que cette dernière, l'odeur caractéristique de la digitale.

La dose qui semble donner les meilleurs résultats est celle de 100 c.c. pour 900 c.c. de liquide de Locke préparé ainsi qu'il a été dit précédemment.

Le cœur isolé du chien et du chat réagit vis-à-vis de la macération comme vis-à-vis de l'infusion.

Dès qu'arrive la solution active, les pulsations se renforcent progressivement tout en restant régulières et sans augmenter de fréquence. Le renforcement s'opère de la même manière que celui qu'amène l'infusé, c'est-à-dire aussi bien aux dépens de la systole que de la diastole. Il se

constitue ainsi un premier stade ou stade de régularité à la fin duquel le renforcement diminue lentement. Puis se montre la période d'irrégularité qui débute par les groupements de pulsations déjà décrits pour aboutir à une arythmie complète qui s'accompagne d'une diminution progressive de l'ampleur des contractions et d'une accélération plus ou moins forte. Cette accélération, il est vrai, peut se montrer aussi à la fin du stade thérapeutique comme chez le cœur soumis à l'infusion.

De même que l'infusé, la macération n'amène jamais quand elle arrive dans les tissus du cœur une dépression passagère de l'activité de l'organe.

3^e Digalène (*digitoxinum soluble de Cloetta*).

L'action pharmacodynamique de la digalène sur le cœur isolé du chien et du chat comparée à celle de l'infusion et de la macération de poudre de feuilles de digitale, montre la superposition absolue des phénomènes. Ici aussi l'irrigation du cœur par du liquide de Locke additionné de digalène amène :

1^o une période à rythme régulier, pendant laquelle la fréquence reste continuellement invariable ou du moins, sans se ralentir jamais, peut s'accélérer à la fin ; cette période est caractérisée surtout par une augmentation progressive, dès le début, de la hauteur des contractions, qui atteint assez rapidement son acmé pour diminuer ensuite lentement et régulièrement : il en résulte que la représentation graphique de ce stade figure un long fuseau à bouts tronqués et de grandeur inégale, le bout le plus court correspondant au commencement de l'action du médicament.

2^o une période toxique qui montre une irrégularité peu à peu croissante, coïncidant avec une accélération plus ou moins forte et une diminution progressive de l'amplitude.

Les expériences que j'ai instituées montrent cependant qu'à la différence des médicaments précédemment étudiés, le début de l'action de la digalène sur le cœur isolé des animaux à sang chaud se traduit par une courte période de dépression, d'ailleurs plus ou moins accentuée, qui est indiquée par une diminution de la hauteur des pulsations. Cette dépression passagère est intéressante à constater sur le cœur extrait ; on doit logiquement la rapporter à la chute de la pression sanguine avec accélération des battements et diminution de la contraction cardiaque qu'après RENEAU (1), j'ai constatée lors de l'injection intraveineuse de digalène. Le liquide digitalisé que j'ai employé correspond par litre à 10 cc. de digalène et à 990 cc. de liquide de Locke pur préparé avec la quantité nécessaire de sels pour faire 1 litre de solution ordinaire.

J'ai constaté, à plusieurs reprises, avec ce médicament, un arrêt des

(1) RENEAU : Cité d'après la *Biologie médicale*, 5^e année, n^o 8, p. 330, 1907.

contractions ventriculaires pendant que les oreillettes continuent à battre, fait déjà signalé par L. PLUMIER (1) à propos de la digitaline et de la digitoxine.

4° Digitalysatum de Bürger et extrait-fluide de digitale de Parke et Davis.

En ajoutant au liquide de LOCKE 5 c.c. par litre de dialysé de BÜRGER ou 1 c.c. de l'extrait fluide de PARKE et DAVIS, j'ai obtenu sur le cœur du chien et du chat des courbes superposables à celles que donnent l'infusé et le macéré. Il m'a semblé cependant que ces médicaments produisent une période de régularité plus longue et une période d'irrégularité plus courte que les préparations jusqu'ici étudiées; cette remarque est particulièrement vraie pour le PARKE et DAVIS qui dans deux expériences a amené les stades thérapeutiques durant plus de 2 fois la durée du stade toxique alors qu'ordinairement ces 2 stades ont plus ou moins la même durée.

La figure 6 montre le tracé des contractions du cœur isolé du chien soumis à l'action du dialysé.

En injectant pendant la période d'arythmie une dose massive et hypertoxique d'extrait fluide de digitale directement dans le tube de caoutchouc, en amont du serpent chauffeur, j'ai obtenu d'abord un ralentissement du rythme, une diminution de l'amplitude puis des arrêts ventriculaires pendant lesquels les oreillettes continuaient à se contracter.

Je crois qu'il faut attribuer le ralentissement des contractions cardiaques d'une part à la toxicité spéciale de la dose employée, d'autre part à l'action dépressive et ralentissante de l'alcool qui se marque déjà, comme KOCHMANN (2) l'a démontré, à des doses de 1 pour 3000.

5° Digitaline de Nativelle et digitoxine de Merck.

A la différence de L. PLUMIER (3) qui a étudié l'action de ces deux mêmes médicaments en injectant massivement la dose en une fois en amont du serpentin réchauffeur, j'ai dilué le principe actif dans le liquide de LOCKE, technique déjà employée du reste par CH. LIAGRE (4) dans son étude du strophantus. Ce procédé à l'avantage de diluer convenablement l'alcool de la solution alcoolique de digitaline et de digitoxine dans un grand volume d'eau et d'éviter, lors de l'arrivée au cœur du glucoside, l'action dépressive brusque d'alcool à trop forte concentration. La dose

(1) L. PLUMIER : L. c.

(2) KOCHMANN : *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie, 1904, t. XIII, p. 329-377.

(3) L. PLUMIER : L. c.

(4) CH. LIAGRE : L. c.

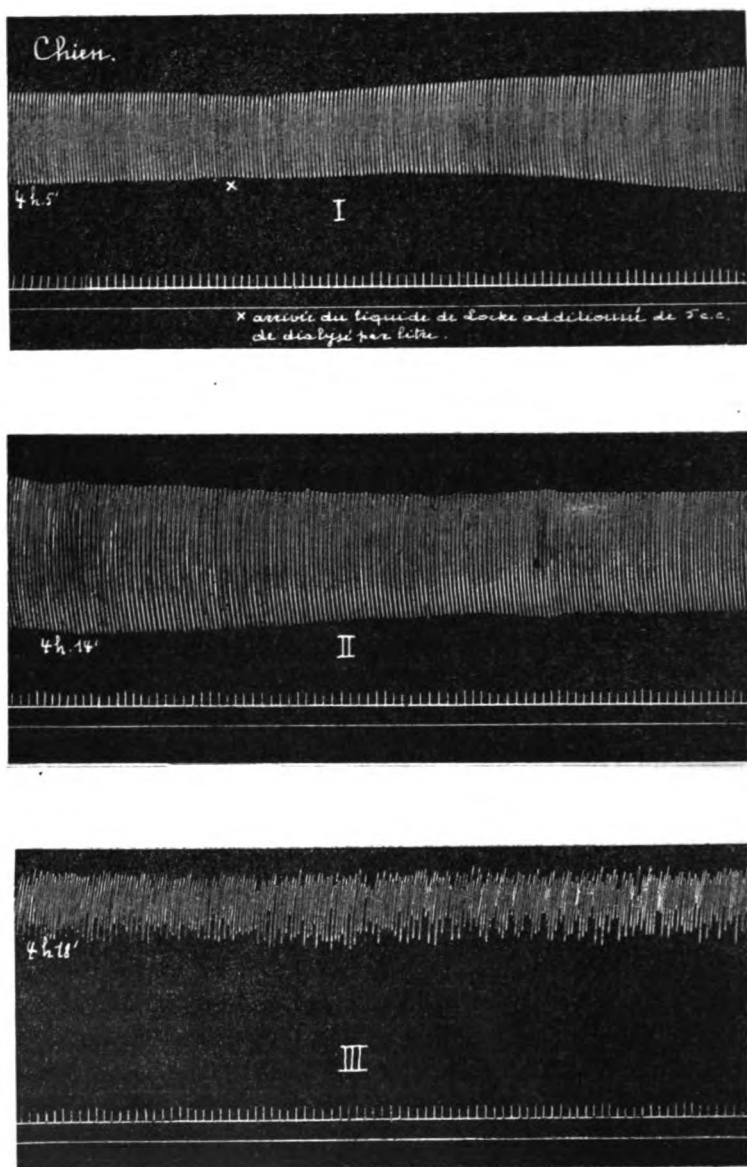


Figure 6. — Circulation artificielle de liquide de Locke dans le cœur extrait du corps d'un chien mâle de 6 kilogrammes.

I. Tracé pris 4 minutes après le début de l'irrigation par du liquide de Locke pur; arrivée du liquide nutritif additionné de 5 c.c. de dialysé Bürger par litre : augmentation progressive de l'amplitude des pulsations, absence de ralentissement du rythme cardiaque. — II. Le cœur est irrigué depuis 9' par le liquide digitalisé; les contractions après avoir atteint leur acmé, diminuent progressivement. — Période d'arythmie toxique, 13' après le début de l'action du médicament.

que j'employais ordinairement était de 2 c.c. d'une solution au 1000^e dans l'alcool absolu de digitaline ou de digitoxine pour 1 litre de liquide de LOCKE; j'avais un liquide d'irrigation qui contenait de cette manière 2 pour 1000 d'alcool, alors que selon KOCHMANN (1) une concentration minimum de 3 pour 1000 peut seule amener une action dépressive sur le cœur isolé des animaux à sang chaud. En réalité mes expériences démontrent que 2 pour 1000 d'alcool dans la solution nutritive provoquent généralement une dépression sur le cœur, quoique cependant cette action puisse manquer dans quelques cas.

Cette période de dépression, tandis qu'elle se marquait toujours avec la digitaline, pouvait ne point exister quand on opérait avec la digitoxine et je suis tenté d'attribuer cette différence à une activité plus forte de ce dernier médicament, dont la puissance d'excitation du myocarde serait assez grande pour neutraliser aussitôt l'action paralysante de l'alcool.

Les différentes expériences que j'ai faites avec la digitaline et la digitoxine sont la confirmation de celles de GOTTLIEB et MAGNUS, et de L. PLUMIER. Sur le cœur isolé du chien et du chat, ces deux principes isolés de la digitale, provoquent :

1^o une période de régularité pendant laquelle le rythme ne subit pas de modification sensible, avec augmentation progressive de l'amplitude des pulsations.

2^o une période d'irrégularités diverses avec souvent accélération progressive et diminution continue de l'amplitude des pulsations. Comme avec les autres médicaments ce dernier stade débute par la formation des groupements qui deviennent de moins en moins complets et réguliers, pour aboutir à une arythmie totale. L'accélération du rythme peut déjà se montrer pendant la période de régularité.

En ce qui concerne spécialement le pouvoir régularisant de la digitoxine, GOTTLIEB avait montré que ce médicament est capable non seulement de régulariser un cœur qui bat irrégulièrement, mais encore d'amener à des contractions normales un cœur qui fibrille. J'ai constaté pour ma part que la digitoxine peut régulariser un cœur qui fibrille par suite de l'irrigation par du liquide nutritif additionné d'alcool.

IV. — DANS L'INTOXICATION PAR LA DIGITALE, LE CŒUR EST-IL TOUCHÉ PAR L'ACTION DU POISON; SINON, SE COMPORTE-T-IL, APRÈS LA MORT DE L'ANIMAL INTOXiqué, COMME LE CŒUR D'UN ANIMAL INTACT VIS-A-VIS DE LA DIGITALE ?

Quand on opère sur un animal intact, le cœur isolé et soumis à une irrigation artificielle rebat quasi toujours; il est bien rare qu'il fibrille.

(1) M. KOCHMANN : L. c.
Arch. Int.

Au contraire, le cœur d'un animal, chat ou chien, intoxiqué par l'une ou l'autre préparation digitalique introduite par la voie intraveineuse, et isolé immédiatement après la mort, refuse de battre quand on l'irrigue par du liquide de Locke pur, dans environ la moitié des cas. Ainsi sur 17 expériences, 7 cœurs ont fibrillé. Il semble que ces cœurs soient plus sensibles à l'action nocive de la manipulation à laquelle on les soumet et cette sensibilité plus grande les fait facilement fibriller.

Elle ne peut être due qu'à une action directe du médicament sur leur système musculaire, car j'ai toujours vu rebatte, sans fibrillation, des cœurs d'animaux morts soit par le chloroforme, soit tués au cours d'une vivisection par une rentrée de sulfate de magnésium dans les vaisseaux artériels.

Quand le cœur rebat, au lieu de se contracter immédiatement, ventricules aussi bien qu'oreillettes, on constate qu'il ne montre d'abord que des battements auriculaires, puis après une ou deux minutes les ventricules se contractent à leur tour.

Les premières contractions ventriculaires sont lentes et espacées, elles deviennent ensuite plus rapides et plus rapprochées. Bien rarement elles sont régulières et égales; plus souvent elles sont inégales et irrégulières dès le début, et ces arythmies vont rapidement croissant et amènent l'arrêt du cœur après un temps 3 et 4 fois moindre que chez un organe non intoxiqué. Quand on regarde un pareil graphique, on ne peut s'empêcher de penser à la période d'arythmie que la digitale provoque régulièrement dans un cœur normal, à la période ultime de son action. Et ce qui prouve qu'il s'agit bien ici d'une arythmie toxique, c'est que la digitale qui régularise régulièrement un cœur qui bat irrégulièrement, accentue toujours dans ce cas-ci l'irrégularité antérieure du rythme, sans jamais amener une augmentation de l'amplitude des contractions; parfois même elle provoque un arrêt brusque et définitif du cœur. En tout cas, quand l'organe intoxiqué bat régulièrement, l'arrivée d'un liquide de Locke additionné de 5 mgr. de digitoxine par litre (dose toujours active pour un cœur intact), au lieu de provoquer un renforcement des contractions, en amène un affaiblissement notable et rapidement progressif.

Une injection massive de digitoxine arrête le cœur quasi immédiatement (fig. 7).

L'observation directe d'un cœur ainsi empoisonné et irrigué de liquide de Locke, est d'ailleurs très intéressante. Il montre dans sa manière de se contracter, une anomalie, un affolement qui dénote une profonde altération. La pointe ne se contracte pas ou se contracte peu; le ventricule gauche n'offre que de faibles mouvements et c'est quasi uniquement la partie supérieure du ventricule droit et les oreillettes qui battent très énergiquement en entraînant l'organe entier dans un mouvement de demi rotation à droite et à gauche.

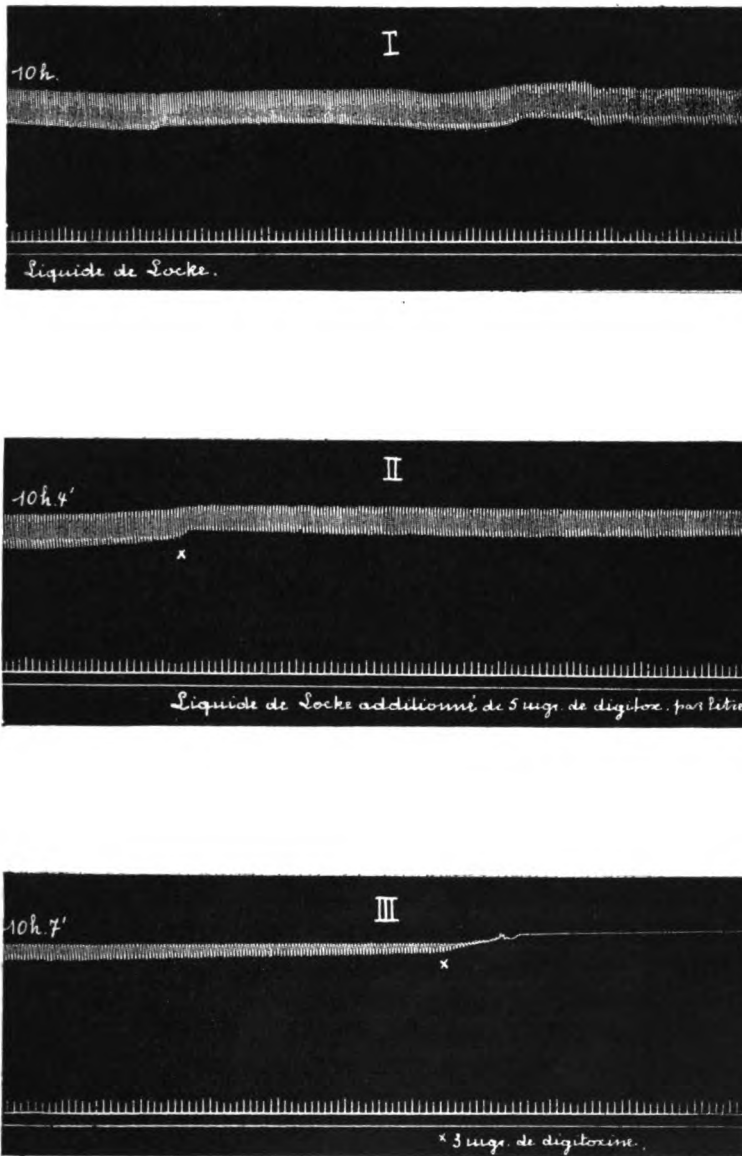


Figure 7. — Circulation artificielle de liquide de Locke pur dans le cœur extrait du corps d'un animal de 6 kilogrammes, 1 ayant succombé à 0.61 c.c. d'extrait fluide injecté par la veine.

I. Le cœur irrigué depuis 2 minutes par du liquide de Locke bat régulièrement. — II. L'arrivée du liquide digitoxiné produit une diminution progressive de l'amplitude des pulsations. — III. L'injection de 3 mgr. de digitoxine en solution au 10000 dans l'alcool absolu produit un arrêt rapide des mouvements du cœur.

Quand on soumet directement à l'action du liquide de LOCKE additionné de 5 mgr. de digitoxine par litre, le cœur d'un chien ou d'un chat intact, ce cœur rebat presque toujours. Dès le début les contractions sont très amples et régulières; cette ampleur diminue progressivement et finalement il se montre une période d'arythmie, comparable à celle qu'on constate ordinairement. En un mot, la courbe que l'on obtient représente la dernière partie du graphique d'un cœur secondairement soumis à la digitale, à partir du moment où ce médicament a renforcé les contractions au maximum.

J'ai opéré de même sur des cœurs d'animaux intoxiqués; sur 15 expériences, 11 cœurs ont fibrillé et 4 seulement ont rebattu. Dans ces cas, le rythme était irrégulier dès le début, sauf dans un cas où le cœur a inscrit, pendant quelques secondes, des contractions régulières. Un cœur semblable peut se remettre à battre après avoir été secondairement irrigué par du liquide de LOCKE pur. Il semble donc bien en ce cas-ci qu'il se produit un lavage du cœur qui le débarrasse d'une partie du poison et qui va lui permettre de rebattre à nouveau.

Conclusions.

De cette série d'expériences comparatives instituées avec un assez grand nombre de dérivés et de composés de la digitale sur le cœur isolé de lapins, de chiens et de chats, se dégage nettement une conclusion générale :

Tous ces médicaments mis à l'étude, que ce soient des préparations galéniques comme l'infusé et le macéré, ou des produits commerciaux de composition plus ou moins complexe et plus ou moins déterminée comme la digalène, la digitalysatum BÜRGER, l'extrait fluide de PARKE et DAVIS, ou des produits cristallisés et chimiquement purs comme la digitaline et le digitoxine, ont sur le cœur extrait des animaux à sang chaud la même action physiologique. Tous, sans aucune exception, exercent une action directe sur le myocarde, c'est-à-dire sur le cœur lui-même, placé en dehors de toute influence du système nerveux ou de variation de la pression. Cette action se manifeste d'abord par un renforcement de la contraction de l'organe, renforcement qui débute dès l'arrivée du principe actif et s'accroît progressivement de manière à atteindre son acmé après 1 1/2 à 2 minutes, sans modification notable du rythme; en tous cas, le ralentissement digitalique du rythme cardiaque, si remarquablement constant chez l'animal à sang chaud intact, aussi bien que chez le cœur isolé de la rana esculenta, ne se manifeste jamais chez le cœur extrait du chat, du chien et du lapin.

Ensuite, quand le cœur est épuisé par l'excès de travail fourni sans réparation suffisante et que ses éléments contractiles sont altérés par une

dose suffisante de poison, les contractions s'accroissent, deviennent progressivement de moins en moins amples et de plus en plus irrégulières, et après un temps qui varie peut-être avec l'espèce de médicament mais qui dépend surtout de la quantité de principe actif et des conditions de résistance personnelle de l'organe, tout mouvement s'éteint définitivement.

Il n'y a somme toute, entre l'action des divers produits aucune différence essentielle. On a vu cependant qu'il existait une phase de dépression au début de l'action de la digalène, de la digitaline et de la digitoxine, qui n'existait pas pour les autres médicaments; on a dit aussi que le digitalysatum et le PARKE et DAVIS donnaient une période thérapeutique sensiblement plus longue que les autres principes. Mais ce sont là des détails, et en résumé une courbe vaut l'autre.

Contrairement à ce que pense IDÉ, la digitale exerce réellement une action musculaire directe sur le cœur de l'animal complet de même que sur le cœur complètement isolé. En effet, le muscle cardiaque du chien ou du chat intoxiqué par l'un quelconque des médicaments digitaliques, a subi de profondes altérations. Il ne réagit plus vis-à-vis du glycoside comme quand il est sain. Directement irrigué par du liquide digitalisé il rebat rarement, et alors il donne une courbe formée d'une suite de pulsations irrégulières et de peu de durée. Il rebat plus souvent quand il est soumis à une circulation de liquide LOCKE pur et la courbe qu'il donne est généralement irrégulière bien qu'elle puisse être régulière. Mais dans ce cas, l'organe ne se contracte pas immédiatement comme un cœur normal, mais seulement après une période plus ou moins longue et en offrant d'abord une série de pulsations lentes et espacées.

Il semble bien que le liquide de LOCKE doit produire un lavage du cœur avant que ce dernier, chargé de poison, puisse rebattre. Selon que ce lavage aura été plus ou moins complet, les pulsations qui le suivront seront plus ou moins régulières : ainsi peuvent s'expliquer les deux espèces de courbes que nous avons obtenues.



**Über den Antagonismus der physiologischen
Wirkungen des Strophantins (Thoms)
und Cocaini hydrochlorici.**

VON

Dr KAMILL LHOTÁK VON LHOTA

Privatdozent.

1. Das Problem des Antagonismus eines muskellähmenden Giftes gegenüber Digitalin wurde schon in der Arbeit von KÖHLER (1) wenigstens teilweise zur Lösung gebracht.

Es handelte sich bei den diesbezüglichen Untersuchungen um die Entscheidung der Frage, wie weit Digitalin bei Saponinvergiftung als Gegengift dienen kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führten zu dem Schlusse, dass Digitalin jedenfalls die Einwirkungen des Saponins und auch das letale Ende der Saponinvergiftung hinauszuschieben vermag. Als Antidot des Saponins im toxikologischen Sinne kann indes Digitalin, da die Anwendung letaler Dosen des letzteren nach Beibringung letaler Saponindosen Lebensrettung zu bringen nicht imstande ist, nicht gelten, was schon von vornherein zu erwarten war, denn eine einmal erfolgte Lähmung kann durch keine Erregung mehr beseitigt werden.

Ich habe dasselbe Problem von einer andern Seite zu lösen versucht, nämlich die antidotarische Wirkung eines muskellähmenden Giftes auf die Digitalisvergiftung geprüft.

Bei Gelegenheit der Untersuchung über Vaguslähmung bei akuter Digitalisvergiftung (durch Strophantin, Digitoxin etc.) habe ich wiederholt versucht, die Symptome der Digitalisvergiftung durch Apomorphin-

(1) KÖHLER : *Ueber den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponin und Digitalin*. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie 1873. Bl. I. S. 138.

einspritzung zu ändern (1). Ich habe diesen Versuch aus dem Grunde unternommen, um festzustellen, dass die durch Digitalis hervorgerufene « Vaguslähmung » nur dadurch zustande kommt, dass die Hemmungswirkung der Vagusreizung, wegen extremer Erhöhung der Herzmuskelerregbarkeit, nicht zur Geltung kommen kann.

Ich habe also erwartet, dass die durch Apomorphin herabgesetzte Erregbarkeit des Herzmuskels die Wirkung des Hemmungsreizes wieder eintreten lässt.

Der Versuch ist erwartungsgemäss ausgefallen — unter dem Einflusse des Apomorphins stellt sich tatsächlich die Wirksamkeit der Vagusreizung wieder ein (2).

Obwohl also Apomorphin besonders in Hinsicht auf seine die Vagusfunction restituierende Wirkung als Gegengift der Digitalisstoffe gelten kann, hat es sich in weiteren Versuchen vorzugsweise bei den tödtlich verlaufenden Strophantinvergiftungen nicht als lebensrettend bewährt, weshalb ich mich für ein anderes muskellähmendes Gift entschlossen habe und zwar für Cocain.

Um die notwendige Praezision bei der Erforschung der Wirkung des Cocains als Gegengift zu erzielen, war es allerdings nötig, die Wirkung verschiedener Mengen sowohl von Cocain als auch des eben beim Experiment gebrauchten Digitalisstoffes kennen zu lernen.

Diese vorläufigen und dann auch die definitiven Versuche habe ich beinahe durchwegs an Kaninchen und nur ausnahmsweise auch an Katzen angestellt.

Anfangs habe ich Cocain intravenös eingespritzt, was immer von turbulenten Reaktionen seitens der Nervenzentren beantwortet wurde und gewissermassen auf den Verlauf des Versuches störend einwirkte, denn besonders die schwer beschädigte Atemfunction erforderte eine fortdauernde Nachhilfe durch künstliche Atmung. Infolge dessen habe ich von intravenösen Injektionen des Cocains (eigentlich Cocainum hydrochloricum) Abstand genommen und immer durch subkutane Einspritzung das Gift allmählich wirken lassen, wobei die unliebsamen Störungen der Atemfunction ausnahmslos schwanden (wenn die Menge des in 60 Minuten subkutan eingespritzten Cocains 0.06 g. pro kilo nicht übersteigt).

Aus der Zahl von Digitalisstoffen habe ich Strophantin und zwar

(1) LHOTÁK : *Untersuchungen über die vaguslähmende Wirkung der Digitaliskörper*. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, 1908. Bd. 58. S. 350.

(2) Hiezu ist zu bemerken, dass Apomorphin selbst den Vagus lähmt, allein bei einer Dosis von Zehnteln von Milligrammen nur auf kurze Zeit, so dass man nach der Einspritzung nur einige wenige Minuten zu warten braucht, worauf die Vagusfunction sich wieder einstellt.

krystallisiertes Strophantin (aus *Strophantus gratus*) gewählt. Es ist ein bestimmt definierter und im festen Zustande unbegrenzt haltbarer Stoff (1). Die Lösung habe ich für jedes Experiment frisch in 0.01 % Konzentration bereitet. Diese Vorsicht ist nötig, denn auch die sterilen Lösungen des Strophantins g. erleiden mit der Zeit eine Einbusse ihrer Wirksamkeit und zwar je verdünnter sie sind, desto schneller.

Es empfiehlt sich, das Strophantin immer intravenös einzuspritzen, besonders wenn auf quantitativ zu bestimmende Verhältnisse Gewicht gelegt wird, denn bei subkutaner Injektion spielt die Individualität des Tieres und andere unbestimmbare Faktoren eine zu grosse Rolle.

Die tödtliche Dosis des Strophantins g. bei der intravenösen Einspritzung wurde auf 0.1 mg (ein Zehntel von Milligramm) pro kilo Kaninchen festgestellt. Das Vergiftungsbild, das sich nach einer tödtlichen Dosis von Strophantin beim Kaninchen entwickelt, ist folgendes : Zuerst eine Verlangsamung des Pulses verbunden mit einer hochgradigen Dyspnoe, die das erste Stadium der Vergiftung am meisten charakterisiert. Die Dyspnoe ist häufig mit stertorösem Atmen und einer bedeutenden Unruhe, eventuell mit Opisthotonus verbunden. Hierauf stellt sich eine deutliche Muskelschwäche ein mit gleichzeitig beschleunigtem und arhythmischem Pulse. Der Tod tritt entweder plötzlich mit stürmischem Verlaufe durch plötzlichen systolischen Stillstand des Herzens und infolge dessen durch akute Erstickung ein, oder es verläuft der letale Ausgang allmählich durch protrahiert steigende Schwächung der Herzthätigkeit, Sinken des Blutdruckes und schliesslich durch diastolischen Herzstillstand. Bei dieser Art des Todes sind die Erstickungskrämpfe unbedeutend oder fehlen ganz. (2)

2. Die Gegengiftwirkung des Cocains ist qualitativ von der Apomorphinwirkung nicht verschieden. Auch beim Cocain basiert die antidotarische Wirkung nur auf der Herabsetzung der Herzmuskelerregbarkeit. Bei Apomorphinversuchen hat bereits das Wiedereintreten der Vagusreizbarkeit auf das Zustandekommen der antidotarischen Wirkung hingewiesen. Die Gegengiftwirkung des Cocains müssen wir bloss nach dem Verhalten des Herzpulses beurteilen, weil durch Cocain die Vagusfunktion (wenigstens für längere Zeit als nach Apomorphin) gelähmt wird.

Die Gefahr einer tödtlich verlaufenden Strophantinvergiftung meldet sich besonders durch die Steigerung und Unregelmässigkeit des Herzpulses,

(1) THOMS H.: *Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Berlin*. 1905. S. 73.

(2) Falls das Tier einer subletalen Dosis des Strophantins nicht unterliegt, bleibt für lange Zeit eine ausgesprochene Herzschwäche, welche selbst im späteren Verlaufe zum Tode führen kann (z. B. wenn das Tier aus dem Käfig gehoben wird).

was auch an einem unversehrten Tiere leicht zu konstatieren und zu verfolgen ist. Es handelt sich also nur darum, den Abstand der einzelnen Cocaininjektionen so zu wählen, dass die Pulsfrequenz sich nicht steigern kann. Zu diesem Zwecke empfiehlt es sich, das Cocain nicht in denselben regelmässigen Zeitabschnitten wie das Strophantin zu verabreichen, sondern die einzelnen Gaben von 0.01 g. Cocain immer nach Bedarf d. i. wenn die Pulsfrequenz hoch oder unregelmässig zu werden anfängt, subkutan einzuspritzen.

Die antidotarische Wirkung des Cocains verläuft dann beinahe unter normaler oder nur wenig veränderter Pulsfrequenz. Übrigens kann man, auch wenn die Pulsfrequenz einige Zeit gesteigert bleibt, durch weitere Cocaininjektionen noch die Pulszahl vermindern und so das Tier am Leben erhalten.

Selbstverständlich wurde in jedem der diesbezüglichen Versuche noch ein Kontrollversuch an einem von demselben Wurf stammenden und gleich wiegenden Tiere vorgenommen. Das Resultat dieses Kontrollversuches war immer dasselbe, nämlich, dass die gegebene oder vielmehr schon eine geringere Menge von Strophantin in denselben Zeitintervallen ohne Cocain ausnahmslos zum Tode führt. Dieses Resultat wurde weiter noch dadurch bekräftigt, dass auch das vom Tode durch Cocain gerettete Kaninchen, welches sich nach kurzer Zeit von den Versuchsfolgen erholt, durch dieselbe oder noch geringere Quantität des Strophantins, wenn dieses Herzgift ohne Cocainisierung eingespritzt wird, ausnahmslos zu Grunde geht (1).

Diese eben geschilderten Erscheinungen ergibt das folgende Versuchsprotokoll, das aus mehreren ähnlichen herausgegriffen ist.

Zwei Kaninchen von demselben Wurf. I. wiegt 1648 g. II. 1750 g.

Versuch mit dem Kaninchen I.

Zeit.	Injektion.	Bemerkungen.
Erste Minute.	Intravenöse Injektion (durch V. jugularis) von 0.1 mg. Strophantin.	Bald nach der Injektion Verlangsamung des Pulses, dann allmähliches Zurückkehren zur Norm.
15 Minute	Intravenöse Injektion von 0.05 mg. Strophantin.	Starke Verlangsamung des Pulses. Dann wird der Herzschlag immer schwächer und beginnt unregelmässig zu sein. Dabei grosse Unruhe verknüpft mit dyspnoischem Atmen.

(1) Das Tier, welches durch Cocain vom Tode gerettet wurde, frisst sofort nach dem Experiment und ist auch sonst ganz munter. Es wurde aber immer bis zu einer Woche abgewartet, um die mögliche Abschwächung des Tieres durch das vorangehende Experiment auszuschliessen.

Zeit.	Injektion.	Bemerkungen.
20 Minute		Die Atmung ist so erschwert, dass künstliche Atmung eingeführt werden muss.
30 Minute	Intravenöse Injektion von 0.05 mg. Strophantin. (Zusammen 0.2 mg. Strophantin).	Der Herzschlag wird immer schwächer. Der Kopf des Tieres sinkt zum Boden. Bald legt es den ganzen Körper auf die Seite und atmet nur oberflächlich. Künstliche Atmung nützt nichts.
35 Minute		Der Tod erscheint ganz allmählich ohne Krämpfe, durch Stillstand des Herzens.

Versuch an dem Kaninchen II.

A. Gegengiftwirkung des Cocains. — Zwischen den einzelnen Strophantininjektionen bleibt der Zeitabschnitt von 15 Minuten immer bestehen. Cocaininjektionen erfolgen nach Bedarf.

Zeit.	Injection.	Bemerkungen.
Erste Minute	0.01 g. Cocainum hydrochloricum subkutan.	
5 Minute	0.1 mg. Strophantins intravenös.	
15 Minute	0.01 g. Cocainum hydrochloricum subkutan.	
20 Minute	0.05 mg. Strophantins intravenös.	Bald nach der Injektion eine vorübergehende Dyspnoe.
26 Minute		Herzschlag schwächer als vorher.
27 Minute	0.01 g. Cocainum hydrochloricum subkutan.	
35 Minute	0.05 mg. Strophantins intravenös.	Sofort nach der Injektion wird bei der Palpation des Herzens bemerkt dass die Herzbewegungen unregelmässig werden.
36 Minute	0.01 g. Cocainum hydroch. subkutan.	
49 Minute	0.01 g. Cocainum hydrochloricum subkutan.	
50 Minute	0.05 mg. Strophantins intravenös. Zusammen 0.25 mg. Strophantins.	
53 Minute		Das Herz schlägt sehr schwach, langsam und bisweilen unregelmässig.

Zeit.	Injektion.	Bemerkungen.
63 Minute	0.01 g. Cocainum hydrochloricum subkutan. Zusammen also 0.06 g. Cocains.	
70 Minute		Herzpuls schnell und klein.

Das Tier, welches bis jetzt auf dem Tische in einer grösseren Zinkwanne gehalten wurde, ist von jetzt an im Käfig isoliert gehalten.

B. Nach einer Woche wurde mit demselben Kaninchen noch ein Kontrollversuch ausgeführt. Das Tier wiegt jetzt um 300 g. mehr.

Zeit.	Injektion.	Bemerkungen.
Erste Minute	0.1 mg. Strophantins intravenös.	
15 Minute	0.05 mg. Strophantins intravenös.	Der Puls erscheint bald nach der Injektion schwach, langsam und unregelmässig. Von da an dauert ununterbrochen eine hochgradige Dyspnoe.
30 Minute	0.05 mg. Strophantins intravenös	Die Dyspnoe ist schwächer. Atmung unregelmässig. Das Tier liegt unbeweglich auf der Seite. Puls klein, langsam.
45 Minute		Der Tod ohne Krämpfe.

Der Schluss den wir aus den eben angeführten Versuchen zu ziehen berechtigt sind, dass nämlich das Cocain als ein dynamisches Gegengift des Strophantins g. angesehen werden kann, gilt nur unter folgenden Beschränkungen :

Falls wir den antidotarischen Erfolg der Cocaininjektion sicher erzielen wollen, so muss dieselbe rechtzeitig d. i. womöglich in frühem Stadium der Strophantinvergiftung appliziert werden — am besten schon vor der Strophantineinspritzung.

Man kann zwar auch in späteren Stadien der Strophantinvergiftung z. B. im Stadium der Pulsbeschleunigung und Arrhythmie die Pulsfrequenz im günstigen Sinne durch Cocain noch beeinflussen d. i. den Herzschlag verlangsamen und regulieren, aber der tödliche Erfolg der Strophantinwirkung kann nicht mehr aufgehalten werden.

Der Verlauf einer derartig durch Cocain veränderten tödlichen

Strophantinvergiftung erscheint freilich vom sonst üblichen Verlaufe sehr abweichend. Die Herzbewegungen sind abwechselnd langsam und schnell bzw. kräftig und klein, als ob von den beiden entgegengesetzten Wirkungen bald die eine bald die andere Oberhand gewinnen sollte. Endlich aber sinkt der Blutdruck unaufhaltsam, die Herzpulse sind immer flacher und gedehnter und verschwinden allmählich ganz. Bei der sofort nach dem Tode stattgefundenen Sektion findet man gewöhnlich das Herz (besonders das rechte) mit dunklem Blute gefüllt und erschlaft.

Wenn man in den letzten Stadien der Strophantinvergiftung durch gesteigerte Cocaindosierung die Gegengiftwirkung verstärken wollte, so erreicht man gerade das Gegenteil d. i. es kommt noch früher zum Herzstillstande.

In vorgerückteren Stadien der Strophantinvergiftung wird also der tötliche Verlauf der Intoxikation durch die zu spät erfolgte Cocaineinspritzung noch beschleunigt, als ob die beiden Gifte in ihren Wirkungen sich summieren würden.

Der Grund hievon liegt in der Tatsache, dass das Strophantin selbst endlich Lähmung des Herzens zur Folge hat.

Freilich muss man diese als Lähmung des Herzens bezeichnete Strophantinwirkung nach den mit Cocainapplication gemachten Erfahrungen in Wirklichkeit als eine mit dem ersten Stadium der Strophantinwirkung ursächlich verknüpfte Erscheinung praezisieren, denn es ist klar, dass die Lähmung nur nach dem ersten Stadium der erhöhten Herztätigkeit zustande kommt. Mit der Unterdrückung des ersten Stadiums durch Cocain verschwindet auch die nachfolgende « Lähmung », und wir können demnach dieses vom ersten ganz abhängige Stadium der Strophantinwirkung als sekundäre Lähmung oder besser als Erschöpfung des Herzens bezeichnen.

3. Es ist begreiflich, dass die Einheitlichkeit der Versuchsergebnisse schon durch die eben angeführte ungleiche Wirkung des Cocains in verschiedenen Stadien der Strophantinvergiftung leidet. Dazu kommt noch der Umstand, dass die verschiedenen Kaninchen ungleich resistent gegen dieselbe Strophantingabe erscheinen. Während einige schon nach einer Gabe von 0.1 mg. pro Kilo in wenigen Minuten zugrunde gehen, bleiben andere nicht nur am Leben, sondern offenbaren beinahe keine Vergiftungserscheinungen.

Diese verschiedene Resistenzfähigkeit der Kaninchen gegen Strophantin suchte ich durch die oben angeführte Versuchsweise auszuschliessen, indem ich zu jedem Versuche zwei ungefähr gleich wiegende, von demselben Wurf stammende Kaninchen genommen und noch dazu einen Kontrollversuch an dem durch Cocain vom Tode geretteten Kaninchen gemacht habe.

Was die eigentliche Ursache dieser verschiedenen Resistenz anbelangt, konnte ich feststellen, dass das Alter des Tieres der am meisten bestimmende Faktor ist.

Je älter, je erwachsener das Versuchstier ist, desto mehr muss man die tödliche Gabe der Strophantins (pro Kilo Kaninchen gerechnet) steigern. Der Unterschied zwischen zwei Tieren kann ziemlich gross ausfallen. Die letale Dosis bei jüngeren Kaninchen (bis zu 1 kg. Gewicht) ist gewöhnlich zweimal so gross (d. i. 0.2 mg. Strophantins pro Kilo) als bei den älteren.

Als Beispiel dieser verschiedenen Resistenz der Kaninchen gegen Strophantin führe ich hier folgenden Versuch an :

Zeit.	Kaninchen I, wiegt 2529 g.	Kaninchen II, wiegt 1074 g.
Erste Minute	Intravenös 0.1 mg. Stroph.	Intravenös 0.1 mg Strophantins.
15 Minute	Intravenös 0.05 mg Stroph.	Intravenös 0.05 mg Strophantins.
30 Minute	Intravenös 0.05 mg. Stroph.	Intravenös 0.05 mg. Strophantins.
40 Minute		Tot unter sehr geringen Krämpfen.
45 Minute	Intravenös 0.05 mg. Stroph.	
57 Minute	Tot ohne Krämpfe.	

Interessant ist zu bemerken, dass auch bei anderen Gelegenheiten diese ungleiche, nach dem Alter sich richtende Resistenzfähigkeit des Herzens zum Vorschein kommt. Man kann z. B. konstatieren, dass ein junges kräftiges Kaninchen eine bis zu den terminalen Atmungen fortgeführte Erstickung viel eher überlebt als ein altes Kaninchen.

Zum Schluss möchte ich noch kurz die Frage streifen, bis wie weit die tödliche Gabe des Strophantins bei einer rechtzeitigen und ausgiebigen Cocainapplikation erhöht werden kann.

Merkwürdigerweise kommt auch bei dieser Gelegenheit die verschiedene Reaktionsfähigkeit der älteren und jüngeren Tiere zur Geltung und zwar in der Weise, dass die älteren Kaninchen durch Cocain weit resistenter gemacht werden können als die jüngeren.

Bei den erwachsenen kann unter gleichzeitigen Cocainapplikation die

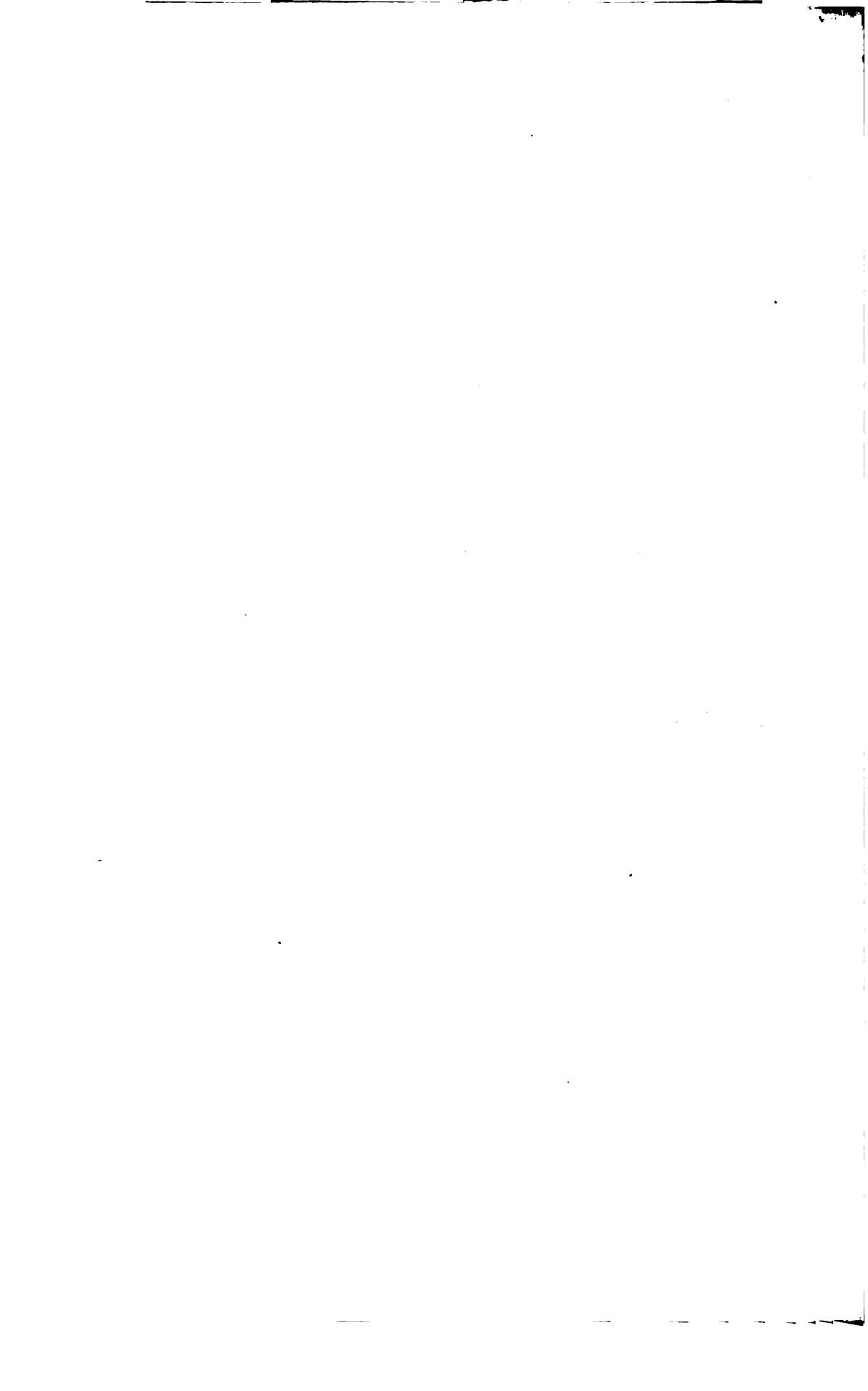
tödliche Gabe des Strophantins bis zur zweifachen und noch einer grösseren Menge gesteigert werden.

Die jungen Tiere, welche, wie wir gesehen haben, schon normal doppelt so resistent gegen Strophantin sind wie die erwachsenen, kann man durch Cocain nur in sehr geringem Masse noch resistenter gegen Strophantin machen. Es zeigt sich viel mehr, dass die jungen Kaninchen auch bei einer ausgiebigen Cocainapplikation bald nach dem Überschreiten der normal tödlichen Gabe zugrunde gehen.

Es scheint, als ob den jungen Tieren durch Cocain kein Schutz vor der durch Strophantin bewirkten primären Verstärkung und sekundären Erschöpfung der Herzfunction gewährt werden könnte, wogegen die Resistenzfähigkeit des Herzens bei älteren Tieren durch Cocain gewissermassen auf die ursprüngliche Resistenzfähigkeit, wie sie nur bei jugendlichen Herzen vorkommt, gebracht werden könnte.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen :

1. Das Cocain ist ein funktionelles Gegengift des Strophantins g., und zwar auf Grund seiner die Erregbarkeit (des Herzmuskels) erniedrigenden Wirkung. Durch Cocain verhindern wir die Erhöhung und damit auch die Erschöpfung der Herztätigkeit.
2. Diese Gegengiftwirkung des Cocains kommt bei den erwachsenen Tieren eher zum Vorschein als bei jugendlichen.
3. Die jungen Tiere sind aber schon von vornherein gegen Strophantin resistenter als die erwachsenen.



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg;
C. Binz, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris;
L. Brieger, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres;
J. Denys, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau;
Th. R. Fraser, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin;
E. Gley, Paris; **F. Henrijean**, Liège; **J. F. Heymans**, Gand;
H. Kionka, Iéna; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres;
R. Lépine, Lyon; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne;
J. Pohl, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. Tappeiner**,
Munich.

VOLUME XIX, FASCICULE III-IV.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.



PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1909.

Table des matières des volumes antérieurs.

1905, Vol. XIV. — J. VON FUJITANI, Ueber den Einfluss verschiedener Substanzen auf die künstliche Magenverdauung, p. 1. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione di alcune sostanze diuretiche sulla sintesi dell'acido ippurico, p. 39. — M. VEJUX-TYRODE and LOUIS NELSON, The Action of the active Principle of Jamaica Dogwood, p. 53. — PITINI ANDREA, Ricerche farmacologiche sugli ammino-chetoni, p. 75. — J. DE VOS et M. KOCHMANN, De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales, donné en injection intraveineuse, disparaît du sang (1 graphique), p. 81. — ALLYRE CHASSEVANT et MARCEL GARNIER, Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés), p. 93. — J. F. HEYMANS, La vaccination antituberculeuse, p. 171. — PITINI ANDREA, Influenza della sostanza emolitiche sulla glicogenesi epatica, p. 177. — G. D. SPINEANU, Recherches expérimentales sur l'action dynamique de la thermodyne (4 graphiques), p. 181. — HENRI WELSCH, Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée, p. 197. — HENRI WELSCH, Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aiguë, p. 211. — TOMOTARO ISHIZAKA, Pharmakologische Wirkungen der Usninsäure, p. 267. — F. A. FODERA, Encore sur la désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 273. — GILBERTO MEI GENTILUCCI, Alcuni dati sulla tossicità della morfina e del permanganato di potassio nei conigli e nei cani, p. 289. — GILBERTO MEI GENTILUCCI, Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 303. — MAX SEIGE, Die physikalischen Verhältnisse bei der Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten (3 Figuren und 2 Kurven), p. 309. — RICHARD MATZEL, Zur Pharmakologie der ätherischen Öle, p. 331. — I. FUJITANI, Beiträge zur Chemie und Pharmakologie der Ginsengwurzel (1 Tafel), p. 355. — J. F. HEYMANS, Sur la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf (1 planche), p. 375. — PITINI ANDREA, Influenza delle sostanze emolitiche sulle funzioni ureogenetica ed antitossica del fegato, p. 387. — MARTIN KOCHMANN, Experimentelle Lysolvergiftung, p. 401. — P. SCHÜRHOFF, Zur Pharmakologie der Jodverbindungen (1 Fig.), p. 429. — C. BACHEM, Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion (2 Kurven), p. 437. — E. GILSON, Les principes purgatifs de la Rhubarbe de Chine (1 fig.), p. 455. — L. DE BUSSCHER, Toujours sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 505.

1905, Vol. XV. — J. F. HEYMANS et M. KOCHMANN, Carl Binz (avec portrait), p. 1. — KAKOWSKI, Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz (4 Tafeln), p. 21. — N. USCHINSKY, Ueber die Einführung hypertoniischer Lösungen ins Blut, p. 141. — F. A. FODERA, Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti, p. 151. — L. CAMUS et E. GLEY, Comparaison entre l'action hématolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (*Arctomys Marmota*), p. 159. — F. A. FODERA, Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 171. — HELMUTH PETERS, Ueber Jodipin-Resorption, p. 189. — EDGAR ZUNZ, Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle, p. 203. — A. JODLBAUER und H. SALVENDI, Ueber die Wirkungen von Akridin, p. 223. — GEORG JOANNOVICS, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose, p. 241. — G. HAENEN, De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique, p. 255. — A. JODLBAUER und G. BUSCK, Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln, p. 263. — H. KIONKA, Zur Kenntnis des Baldrians (1 Tafel), p. 279. — E. ROST, Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure (2 Kurven), p. 291. — M. IDE, Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes, p. 333. — C. J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG, Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare, p. 339. — R. LÉPINE et BOULUD, Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang, p. 359. — H. DRESER, Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff (1 Figur), p. 365. — ERICH HARNACK und J. LAIBLE, Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers, p. 371. — A. HEFFTER, Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus, p. 399. — HANS MEYER, Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung, p. 419. — PIERO GIACOSA, Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio, p. 427. — H. DRESER, Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen (2 Tafeln), p. 437. — M. KOCHMANN, Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (6 Kurven), p. 443. — G. MANSFELD, Inanition und Narkose, p. 467. — A. R. CUSHNY, On the Action of Calycanthine, p. 487.

1906, Vol. XVI. — OTMAR G. KESSEL, Ueber die Wirkung von Scopolaminen mit verschiedenem optischen Verhalten, p. 1. — JULIUS KOSSA, Phlorrhizin-Diabetes des Geflügels, p. 33. — L. CAMUS, Etude physiologique du sulfate d'hordénine (50 gra-

Lo zucchero come correttivo dal punto di vista fisico-chimico.

DEL

PROF. L. SABBATANI.

I.

L'uso del miele, delle materie zuccherine e del saccarosio come correttivi del gusto è così strettamente legato al sapore dolcissimo di queste sostanze, che fino ad ora non si è saputo vedere in esso altro che una pura questione di gusto.

Certo il sapore dolce è gratissimo a tutti i bambini, molto gradito alle donne, piacevole ai vecchi, bene accetto agli uomini adulti; certo il sapore dolce, a differenza di altri, viene tollerato bene anche se è molto intenso, e può quindi mascherare facilmente altri sapori; ma non credo che il sapore dolce per sé solo pienamente giustifichi l'uso antichissimo e tanto diffuso delle materie zuccherine come correttive, od almeno non giustifica la pratica, sanzionata da una esperienza di secoli, di usare questo correttivo a fortissime dosi, di gran lunga superiori a quelle che potrebbero bastare per dare una sensazione gustativa dolce, e per mascherare altri sapori.

Mentre da un lato la soglia al dolce collo zucchero di canna in tutta la bocca a 40° l'abbiamo con gr. 0.10 ‰ (SCHREIBER), e mentre per addolcire una tazza di caffè di circa cm^3 100 si adoperano comunemente tre quadretti di zucchero, del peso di gr. 9, arrivando ad una concentrazione di circa il 10 ‰, d'altra parte lo sciroppo semplice contiene, secondo le varie farmacopee, fino 200 p. di zucchero per 100 p. di acqua, e nella posologia spesso si aggiungono gr. 20-50 e più di sciroppo in un totale di 100-200 di pozione.

Questo eccesso di zucchero, questo apparente sciupio che si fa di esso nell'arte del ricettare non anderà interamente perduto per il valore

nutritivo che ha, e per l'azione, diciamo così, tonica che spiega (ALBERTONI); ma se consideriamo la preparazione farmaceutica in sé stessa e lo zucchero in essa presente come semplice correttivo, troviamo pur sempre una evidente sproporzione fra lo scopo di moderare un sapore sgradito e la quantità spesso eccessiva del correttivo adoperato; sproporzione che si rende ancor più evidente quando si considerino i rapporti che passano fra la grandezza dello stimolo (concentrazione dello zucchero) e l'intensità della sensazione gustativa (dolce), perchè, se entro certi limiti col crescere di quella cresce anche questa, siamo però ben lungi dall'avere un aumento proporzionale allo stimolo, essendo piuttosto da considerare la sensazione come il logaritmo dello stimolo (WEBER, FECHNER). Così l'eccesso di zucchero nell'arte del ricettare non è mai adeguatamente compensato da un proporzionale aumento della sensazione gustativa.

Giustamente LUCIANI (1) considera assai complessa, oltre una pura questione di gusto, l'arte di correggere i medicinali disgustosi; della qual cosa abbiamo una dimostrazione sicura nel fatto che spesso dobbiamo correggere delle sensazioni che non sono affatto gustative, com'è del cosa detto sapore metallico (HERLITZKA (2)), che è invece una sensazione puramente olfattiva; come è del sapore stitico, che è invece la manifestazione di un' alterazione delle terminazioni nervose tattili (HERLITZKA); come è del così detto sapore caldo e bruciante degli alcool, di alcune essenze, ecc., il quale dipende da alterazioni molto complesse, che queste sostanze provocano sulla mucosa della lingua (3). Spesso ancora collo sciroppo si tende solo ad aumentare la densità e viscosità di un liquido nel quale il farmaco, polverulento ed insolubile, deve rimanere sospeso; allora il correttivo serve da un lato ad aumentare la stabilità della preparazione farmaceutica, dall'altro ad attenuare una sensazione tattile, sgradita al malato.

Per tutte queste considerazioni credo che le forti dosi di zucchero, usate come correttivo, siano giustificate, oltrechè dal sapore dolce, dal valore nutritivo e dall'azione farmacologica dello zucchero stesso, dalle proprietà fisico-chimiche delle soluzioni di zucchero, come la viscosità,

(1) Sopra « fenomeni di compensazione dei diversi sapori, non che sulle varie « associazioni delle sensazioni gustative colle sensazioni tattili, termiche, olfattive si fonda « l'arte di correggere il sapore dei medicinali disgustosi ». (LUCIANI L. - *Fisiologia dell'uomo* — Milano, Soc. Editr. Libreria, 1907. Vol. II, p. 164.)

(2) HERLITZKA A. : *Sul « sapore metallico » sulla sensazione astringente e sul sapore dei sali*. Arch. di Fisiologia, vol. V (1908) 217-242.

(3) Si confronti a questo proposito : BUGLIA G. e SIMON S. : *Variazioni fisico-chimiche del siero durante l'azione dell'alcool e degli anestetici*. Rendiconti della R. Acc. dei Lincei. Sc. fis. mat. e nat., Vol. XVI, 10 sem. (1907), 418-435.

la pressione osmotica ecc., le quali possono modificare profondamente la velocità delle reazioni chimiche, l'azione di contatto, l'azione locale nella bocca e nello stomaco, la velocità di assorbimento, e quindi anche l'azione generale dei farmaci.

Così sono stato condotto a studiare lo zucchero come correttivo da un punto di vista fisico-chimico, ed i risultati che ho ottenuti formano oggetto della presente nota.

Dapprima ho studiato come lo zucchero diminuisca l'intensità di alcune reazioni coagulanti sulle proteine: calore, metalli pesanti, acido tannico ed alcool; dipoi ho studiato come in conseguenza dell'attenuazione apportata nelle reazioni sudette lo zucchero attenui pure le azioni locali irritanti, astringenti, caustiche di alcuni farmaci, e come modifichi l'assortimento loro; in fine ho cercato di chiarire la ragione per cui lo zucchero, attenua le sudette reazioni chimiche ed azioni farmacologiche, e riesce ottimo correttivo di alcuni caratteri organolettici dei farmaci, indipendentemente da una questione di gusto.

II

Come lo zucchero modifichi le reazioni coagulanti delle proteine.

La presenza di zucchero fa diminuire molto la *coagulabilità al calore* delle albumine, ed è facile vedere questo con delle esperienze semplicissime. Si prenda dell'albumine d'ovo, si diluisca con tre volumi d'acqua, si sbatta, si filtri e se ne raccolgano in vasi separati due porzioni eguali di cm^3 5; in una di esse si sciolgano gr. 5 di zucchero e quindi si portino entro tubi da saggio in un bagno d'acqua fredda, che si riscalda poi adagio adagio. Mentre l'albumine d'ovo a 61° comincia a diventare opalescente, ed a 62° appare già bianco latteo, poi coagula rapidamente a temperatura un po' più elevata, l'albumine zuccherato resta perfettamente limpido e trasparente anche dopo un riscaldamento prolungato per due ore a più di 90° .

Analogamente col siero di sangue di cavallo si osserva che mentre a 70° quello non zuccherato coagula in pochi minuti, quello che è fortemente zuccherato a 100° è ancora perfettamente liquido e coagula poi solo lentamente con una ebollizione prolungata.

Ma per vedere come la coagulabilità al calore del siero vari in funzione della concentrazione dello zucchero, preparava alcune soluzioni e le saggiava col metodo descritto da me e BUGLIA (1) tenendo conto del tempo che il siero zuccherato impiega per coagulare (Tabella I). Coi valori ottenuti descriveva le curve di coagulazione in funzione della temperatura e del

(1) SABBATANI L. e BUGLIA G.: *Velocità di coagulazione al calore di liquidi albuminosi*, Arch. di fisiol., vol. III (1905), 154-163.

tempo, e da queste curve calcolava poi con metodo grafico le temperature alle quali le varie soluzioni coagulano in un tempo fisso di 20' minuti (Tabella II).

TABELLA I.

Coagulabilità al calore del siero con zucchero.

Temperatura in C.	Tempo in minuti primi impiegato a coagulare dal siero contenente per 100 cm ³ zucchero gr.							
	—	5	10	25	50	75	100	125
68 ^o	12'	13' $\frac{1}{2}$	23'	—	—	—	—	—
71 ^o	—	—	7'	21'	—	—	—	—
74 ^o	—	—	—	9' $\frac{1}{2}$	35'	—	—	—
77 ^o	—	—	—	—	12' $\frac{1}{2}$	28'	—	—
80 ^o	—	—	—	—	—	10'	21'	43'

TABELLA II.

La coagulazione del siero avviene in 20 minuti :

con gr. di zucchero
per 100 cm³ di siero.

alla temperatura
di centigradi.

—	66 ^o 7
5	67 ^o 0
10	68 ^o 4
25	71 ^o 9
50	75 ^o 8
75	78 ^o 1
100	80 ^o 1
125	82 ^o 3

Qui, senza volere entrare in una trattazione estesa, la quale mi condurrebbe troppo lontano dallo scopo presente, ricorderò che, oltre allo zucchero, un gran numero di sostanze può modificare in più od in meno la coagulabilità al calore delle albumine. Fra queste sono di particolare importanza : la formaldeide (BLUM) (1), il borato di sodio, il solfato

(1) BLUM F. : *Ueber eine neue Klasse von Verbindungen der Eiweisskörper*. Zeitsch. physiol. Chem. 22 (1896), 127-131.

ferroso, il nitrato d'urea (MARCHAL) (1) (CLAUTRIAU) (2), l'anidride solforosa (SABBATANI) (3); ma mentre lo zucchero ostacola fortemente la coagulazione solo a dosi elevate; la formaldeide e le altre sostanze ricordate provocano l'incoagulabilità già a dosi molto piccole.

Questa differenza, quantunque non sia sostanziale, pare accenni ad un processo diverso con cui provocano l'incoagulabilità al calore. Lo zucchero agisce a dosi elevate, probabilmente per un'azione molecolare; le altre sostanze agiscono a dosi piccole, probabilmente per un'azione chimica (4). In appoggio a questo concetto ricorderò che, come lo zucchero, anche il glucosio e la glicerina in forte concentrazione riescono ad ostacolare sensibilmente la coagulazione al calore delle proteine. Infatti, riscaldando adagio adagio entro tubi da saggio, posti in un bagno d'acqua, del siero di sangue di bue schietto, diluito con egual volume d'acqua o con egual volume di glicerina, ho visto che il siero naturale diventava opalescente a 68°, quello con acqua diventava opalino solo a 72° e quello con glicerina solo a 82°, dopo circa un quarto d'ora, da che quello naturale aveva presentato il fenomeno di TYNDALL.

Oltre a queste sostanze, anche i sali neutri, ad esempio i cloruri, solfati e nitrati dei metalli alcalini ed alcalino terrosi producono una diminuzione della coagulabilità al calore (5), ma a confronto loro lo zucchero di canna a piccole concentrazioni è assai meno attivo.

Non pare poi che l'impedimento apportato dalle forti quantità di zucchero alla coagulazione sia da riferire a fenomeni di adsorbimento (6); sembra piuttosto si debba riferire ad un ostacolo che le particelle di zucchero interposte fra quelle del colloide opporrebbero al loro raggrupparsi sotto l'azione del calore per dare la coagulazione.

* * *

L'azione coagulante sulle proteine delle soluzioni di metalli pesanti (cloruro mercurico, solfato ramico, cloruro ferrico ecc..) è pure molto diminuita dalla presenza di zucchero, della qual cosa abbiamo una dimostrazione sicura nelle tabelle III e IV.

(1) MARCHAL G. : *Sur un procédé de stérilisation à cent degrés des solutions d'albumine*. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique [3] 24 (1892).

(2) CLAUTRIAU G. : *Sur la variation du point de coagulation des albuminoïdes, avec démonstrations expérimentales*. Bull. de la Soc. belge de microscopie T. 18, n° 9, 18 (1892).

(3) Osservazioni non ancora pubblicate.

(4) Noterò che la formaldeide, il solfato ferroso, e l'anidride solforosa sono delle sostanze dotate di energiche azioni riducenti, e da queste potrebbe dipendere l'azione anticoagulante loro.

(5) LEWITES S. : *Studien über organische Kolloide*. Zeitschr. f. Chemie u. Industrie der Kolloide, 3 (1908), 145-153.

(6) PAULI W. : *Kolloidchemische Studien an Eiweiss*. Zeitsch. f. Chemie u. Industrie der Kolloide, 3 (1908), 2-13.

Dalla presenza dello zucchero è pure diminuita l'azione precipitante dell'acido tannico (tabella V) dell'acido picrico e di altri reattivi precipitanti le proteine. L'azione è sempre bene evidente anche con deboli concentrazioni di zucchero, è piuttosto forte per concentrazioni elevate, ma non arriva mai a tal punto da impedire decisamente l'azione coagulante di questi reattivi (1).

TABELLA III.

Siero di cavallo, zucchero e cloruro mercurico.

N° d'ordine.	Siero cm ³ .	Zucchero gr.	Sol. HgCl ₂ N 2 cm ³ .	Per 100 cm ³ di siero		Osservazione	
				Zucchero gr.	HgCl ₂ gr.—eq.	immediata.	dopo 24 ore
1	20	—	4	—	0.002	Precipitato denso compatto.	Precipitato abbondante che si deposita bene.
2	20	2	4	10	0.002	Torbid.	Precipitato abbondante, tenue, fino, leggero.
3	20	5	4	25	0.002	Accenna a diventar torbido.	Liquido opalino.
4	20	10	4	50	0.002	Limpido	Liquido limpido.
5	20	15	4	75	0.002	Limpido.	Liquido limpido.
6	20	20	4	100	0.002	Limpido.	Liquido limpido.

TABELLA IV.

Siero di cavallo, zucchero e solfato ramico.

N° d'ordine.	Siero cm ³ .	Zucchero gr.	Sol. CuSO ₄ N 2 cm ³ .	Per 100 cm ³ di siero		Osservazione		
				Zucchero gr.	CuSO ₄ gr.—eq.	immediata.	dopo 3 ore.	dopo 24 ore.
1	20	—	1	—	0.0005	Precipitato.	Precipitato discreto.	Precipitato discreto.
2	20	2	1	10	0.0005	Limpidi.	Precipitato scarso.	Precipitato scarso.
3	20	5	1	25	0.0005		Limpidi.	Precipitato scarsissimo.
4	20	10	1	50	0.0005			Leggera nube-cola.
5	20	15	1	75	0.0005			Leggerissima nube-cola.
6	20	20	1	100	0.0005			Traccia.

(1) Il risultato di queste esperienze sembra in contraddizione colla proposta di SPIEGLER (Ber. XXV (1892), 375-378) di usare per l'urina come reattivo dell'albumina una soluzione di sublimato corrosivo e zucchero :

Sublimato corrosivo gr. 8
 Acido tartarico " 4
 Zucchero " 20
 Acqua " 200

Ma in realtà dobbiamo ricordare che da un lato l'impedimento apportato dallo zucchero

TABELLA V.

Siero di cavallo, zucchero ed acido tannico.

N° d'ordine.	Siero cm ³ .	Zucchero gr.	Sol. di a. tann. 5 % cm ³ .	Per 100 cm ³ di siero		Osservazione	
				gr. zucchero	a. tan- nico gr.	dopo 4 ore.	dopo 24 ore.
1	20	—	2	—	0.10	Precipitato.	Precipitato.
2	20	2	2	10	0.10	Opalino.	Opalino.
3	20	5	2	25	0.10	Lievemente opalino.	Lievemente opalino.
4	20	10	2	50	0.10	Limpido.	Limpido.
5	20	15	2	75	0.10	Limpido.	Limpido.
6	20	—	3	—	—	Precipitato abbondante	Precipitato abbondante
7	20	20	3	100	0.15	Opalino.	Opalino.

Anche qui, come per la coagulazione al calore, abbiamo alcune sostanze che, oltre allo zucchero, possono impedire la precipitazione delle proteine, provocata dal sublimato corrosivo, dal solfato di rame ecc.; per il sublimato corrosivo abbiamo i cloruri, i bromuri, i ioduri alcalini, l'iposolfito di sodio e l'acido solfidrico, per il rame abbiamo l'iposolfito, l'acido solfidrico ecc. (1).

Ma nel modo d'agire fra tutti questi reattivi e lo zucchero esistono delle differenze grandissime. Rispetto all'intensità dell'azione vediamo che mentre lo zucchero dà solo una diminuzione della coagulabilità, gli altri reattivi danno facilmente l'incoagulabilità completa; rispetto alla dose, occorrono alte collo zucchero e bastano piccolissime cogli altri; rispetto

alla precipitazione delle albumine col sublimato non è assoluto, ma relativo alle concentrazioni; e d'altra parte l'urina da saggiare non deve essere mescolata al reattivo, ma sovrapposta ad esso; se vi è albumina, appare un alone bianco solo nel punto di contatto dei due liquidi. Lo zucchero ed il sublimato diffondono verso l'urina sovrastante, ma questo forse con maggiore velocità per cui può arrivare in uno strato d'urina in cui non c'è ancora zucchero.

(1) Per la bibliografia vedasi a questo proposito:

SABBATANI L. : *La dissociazione elettrolitica e la tossicologia dell'argento, rame e mercurio*. Arch. di Psich., Med leg. ed Antropol. crim. Vol. XXV, fasc. (V-VI) 1904).

SABBATANI L. : *Dissociazione elettrolitica ed azione farmacologica dei sali doppi alogenati del mercurio*. Arch. di fisiologia, Vol. III (1905), 81-107.

SABBATANI L. : *L'acido solfidrico come antidoto generale del mercurio dal punto di vista fisico-chimico*. Archives internat. de Pharmacodyn. et de Thérapeutique. Vol. XVII (1907), 319-341.

alla reversibilità del processo di coagulazione, che si ottiene coi reattivi suddetti, ma non collo zucchero. Se poi ricordiamo che certamente la coagulazione delle proteine coi metalli pesanti è in relazione con una determinata concentrazione dei cationi loro, e se ricordiamo che i reattivi suddetti portano una diminuzione nella concentrazione dei metallo-ioni, parrà ragionevole ammettere che questi operino per azioni chimiche sopra i sali precipitanti le albumine, mentre lo zucchero (1) operi per azione puramente fisica, molecolare. Anche la glicerina infatti, che non pare possa reagire col sublimato o col solfato di rame, dà un'azione anti-coagulante del tutto analoga a quella dello zucchero.

TABELLA VI.

Siero di cavallo, glicerina e cloruro mercurico.

No d'ordine.	Siero di cavallo cm ³ .	Glicerina gr.	Sol. $\frac{N}{2}$ di HgCl ₂ cm ³ .	Osservazione	
				immediata.	dopo sei ore.
1	20	—	4	Precipitato denso.	Precipitato abbondante bene depositato.
2	20	2	4	Precipitato denso.	Precipitato meno abbondante e leggero.
3	20	5	4	Liquido torbido.	Liquido uniformemente torbido.
4	20	10	4	Liquido lievemente torbido.	Liquido opalino.
5	20	15	4	Liquido limpido.	Liquido limpido.
6	20	20	4	Liquido limpido.	Liquido limpido.

* * *

Anche l'azione coagulante dell'alcool etilico viene indebolita molto dalla presenza di zucchero, e ciò è chiaramente dimostrato dalle esperienze che trovansi riassunte nelle seguenti tabelle : VII, VIII, IX.

(1) Non pare sia qui il caso di dare importanza ai così detti saccarati metallici.

TABELLA VII.

Siero di cavallo, zucchero ed alcool.

N° d'ordine.	Siero cm³.	Zucchero gr.	Alcool cm³.	Per 100 cm³ di siero		Osservazione	
				Zucchero gr.	Alcool cm³.	dopo 4 ore.	dopo 24 ore.
1	20	—	6	—	30	Leggermente torbido.	Torbido.
2	20	1	6	5	30	»	Leggermente torbido.
3	20	2	6	10	30	»	»
4	20	5	6	25	30	Lievemente opalina.	Opalescente.
5	20	10	6	50	30	Limpido.	Limpido.
6	20	15	6	75	30	»	»
7	20	20	6	100	30	»	»
8	20	25	6	125	30	»	»

TABELLA VIII.

Siero di cavallo, zucchero ed alcool.

N° d'ordine	Siero cm³.	Zucchero gr.	Alcool cm³.	Per 100 cm³ di siero		Osservazione	
				Zucchero gr.	Alcool cm³.	dopo 4 ore.	dopo 24 ore.
1	20	—	10	—	50	Precipitato abbondante.	Precipitato abbondantis- simo, fioccoso.
2	20	1	10	5	50	Precipitato meno abbon- dante.	»
3	20	2	10	10	50	Precipitato scarso.	»
4	20	5	10	25	50	Liquido torbido.	Coagulo abbondante di as- petto gelatinoso.
5	20	10	10	50	50	Leggermente torbido.	Torbido in gran parte gelatinoso.
6	20	15	10	75	50	Opalescente.	Opalescente interamente liquido.
7	20	20	10	100	50	Limpido.	»

TABELLA IX.

Siero di cavallo, zucchero ed alcool.

N° d'ordine.	Siero cm ³ .	Zucchero gr.	Alcool cm ³ .	Per 100 cm ³ . di siero		Osservazione	
				Zucchero gr.	Alcool cm ³ .	dopo 4 ore.	dopo 48 ore.
1	20	—	16	—	80	Precipitato fioccoso abbondantissimo.	Precipitato in grossi grumi
2	20	1	16	5	80	»	»
3	20	2	16	10	80	»	Precipitato in grumi e fiocchi piccoli.
4	20	5	16	25	80	Massa torbida, densa, opaca di aspetto gelatinoso.	Massa compatta gelatinosa.
5	20	10	16	50	80	In gran parte gelatinizzato.	Massa gelatinosa friabile.
6	20	15	16	75	80	Una piccola parte è gelatinizzato.	Coagulo di aspetto mucoso.
7	20	20	16	100	80	Quasi liquido del tutto.	Coagulo di aspetto mucoso friabilissimo.
8	20	25	16	125	80	Interamente liquido, lievemente opaco.	»

Col crescere della quantità di zucchero presente vediamo che viene a diminuire la quantità del precipitato, il precipitato stesso si forma più lentamente, perde a poco a poco la forma ben nota di fiocchi compatti per dar luogo a coaguli più fini, tenui, leggeri, quasi trasparenti, finchè in ultimo, con quantità elevate di zucchero, in luogo della rapida precipitazione in grumi delle proteine si ha la formazione lenta di una massa translucida, di aspetto gelatinoso, la quale diventa poi sempre più molle e di aspetto mucoso, quando si sperimenta con quantità ancora più elevate di zucchero; in ultimo si arriva a delle concentrazioni di zucchero elevatissime, alle quali il siero resta limpido e liquido indefinitamente; e ciò con delle quantità di alcool che, senza la presenza dello zucchero, avrebbero data una immediata precipitazione in grumi.

SIMON (1) ha dimostrato che le proteine coagulano in fiocchi cogli alcool di azione rapida ed energica (come sarebbe l'etilico) e coagulano in forma gelatinosa cogli alcool di azione debole e lenta (come sarebbe il propilico), perciò in queste mie esperienze anche la comparsa di coaguli gelatinosi attesta che la presenza dello zucchero fa in certo senso degradare la forza coagulante dell'alcool etilico sulle proteine.

Seguendo poi le variazioni di viscosità, che si producono nel siero per azione combinata dello zucchero e dell'alcool, si possono studiare quelle variazioni intime che avvengono nelle particelle del colloide, che

(1) Vedi l. c. a p. 173. Arch. di fisiol., vol. V (1908), 490.

si rivelano con una variazione dell'attrito interno del liquido e che rendono possibile alle proteine di passare da una forma idrosolica ad una forma idrogelica.

MAYER (1) dimostrò che la coagulazione del siero col calore è preceduta da un aumento di attrito interno, che incomincia sensibile a temperature molto inferiori a quelle di coagulazione. (ROSSI) (2).

ROSSI poi pensò di utilizzare queste variazioni per studiare la coagulabilità delle proteine (3); ma più propriamente serve solo per studiare le modificazioni che nel liquido albuminoso precedono la coagulazione e la rendono possibile (SABBATANI e BUGLIA 4), SIMON (5) CESANA (6), sia che si tratti di coagulazione al calore (ROSSI), sia che si tratti della coagulazione per alcool (SIMON) o per metalli pesanti (SIMON).

Per questo, seguendo il metodo descritto da SIMON, ho fatte alcune serie di ricerche viscosimetriche, colle quali ho potuto vedere come la presenza di zucchero modifichi la comparsa di quelle variazioni di attrito interno, che precedono la coagulazione del siero per aggiunta di alcool.

Nel siero di sangue di cavallo scioglieva delle quantità varie di zucchero e d'alcool, indi lo poneva nel termostato a 25° e dopo due ore filtrava il liquido; determinava il tempo di deflusso del filtrato a 25°, prendendone sempre cm³ 2 e adoperando un viscosimetro d'OSTWALD nel quale l'acqua distillata a 25° dava come tempo di deflusso 1', 11', 0.1.

Così ho potuto vedere come vari la viscosità del siero, semplicemente per aggiunta di zucchero. (Tabella XI) o di alcool (Tabella XII) e poi come vari per la presenza simultanea di zucchero e d'alcool in quantità

(1) MAYER A. : *Études viscosimétriques sur la coagulation des albuminoïdes du plasma sanguin par la chaleur*. C. r. de la Soc. de Biol. 54 (1902), p. 367.

(2) ROSSI G. : *La viscosità e la resistenza elettrica del siero di sangue a temperature diverse e prossime a quella dell'organismo*. Arch. di Fisiologia, vol. I (1904), 500-504.

(3) ROSSI G. : *Sulla temperatura e sul tempo di coagulazione delle proteine del siero di sangue in rapporto con la viscosità di questo*. Arch. di Fisiologia, vol. II (1905), 599-608.

(4) SABBATANI L. e BUGLIA G. : l. c.

(5) SIMON I. : *Ricerche sulla coagulazione delle albumine*. Arch. di Fisiologia. — I. *Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool*. Ivi, vol. IV (1907), 594-604. — II. *Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di acetone*. Ivi, vol. V (1908), 394-401. — III. *Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool metilico*. Ivi, vol. V (1908), 402-406. — IV. *Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool propilico*. Ivi, vol. V (1908), 470-476. — V. *Variazioni fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool allilico*. Ivi, vol. V (1908), 477-478. — VI. *Riassunto critico sull'azione coagulante degli alcool sul siero*. Ivi, vol. V (1908), 479-492. — Id. : *Studio fisico-chimico dell'azione precipitante dei metalli sulle albumine*. Atti del 1° Congresso della Soc. Ital. per il progresso delle Scienze in Parma, 1907.

(6) CESANA G. : *Contributo allo studio ultra microscopico della coagulazione e della precipitazione dei corpi proteici*. Arch. di Fisiol., vol. IV (1907), 327-340.

diverse (Tabelle XIII e XIV). Contemporaneamente ho potuto fare alcune osservazioni di secondaria importanza, relativamente ai caratteri fisici di questi liquidi.

TABELLA X.

Viscosità delle soluzioni di zucchero in acqua.

N°	Acqua distillata cm ³ .	Zucchero gr.	Zucchero gr. per 100 cm ³ di acqua.	Tempo di deflusso a 25°.
1	20	—	—	1'. 11". 0,1
2	20	2	10	1'. 30". 0,3"
3	20	5	25	2'. 9". —
4	20	10	50	3'. 59". 0,5
5	20	15	75	7'. 17". —
6	20	20	100	14'. 5". 0,4

TABELLA XI.

Viscosità delle soluzioni di zucchero nel siero di cavallo.

N°	Siero cm ³ .	Zucchero gr.	Zucchero gr. per 100 cm ³ di siero.	Tempo di deflusso a 25°.
1	20	—	—	1'. 53". —
2	20	1	5	2'. 5". 0,4
3	20	2	10	2'. 21". 0,2
4	20	5	25	3'. 21". 0,1
5	20	10	50	6'. 16". —
6	20	15	75	11'. 56". —
7	20	20	100	22'. 27". —

TABELLA XII.

Viscosità delle soluzioni di alcool nel siero di cavallo.

N°	Siero cm ³ .	Alcool cm ³ .	Alcool cm ³ per 100 cm ³ di siero.	Caratteri del		Tempo di deflusso a 25°.
				miscuglio.	filtrato.	
1	10	—	—	Limpido.	Limpido.	1'.57".0,1
2	10	2	20	Limpido.	»	3'. 8".—
3	10	4	40	Torbido.	»	7'.40".—
4	10	4.5	45	Torbido.	»	3'.23".0,5
5	10	5	50	Torbido.	»	3'.29".0,2
6	10	6	60	Precipitato.	»	3'.30".—
7	10	8	80	Precipitato abbon- dante.	»	3'.28".0,5
8	10	10	100	Precipitato abbon- dante.	»	3'.30".—

TABELLA XIII.

Viscosità delle soluzioni di zucchero (gr. 20 per 100 cm³) ed alcool nel siero di cavallo.

N°	Siero cm ³ .	Alcool cm ³ .	Alcool cm ³ per 100 cm ³ di siero.	Caratteri del		Tempo di deflusso a 25°.
				miscuglio.	filtrato.	
1	10	—	—	Limpido.	Limpido.	3'.3".0,5
2	10	2	20	»	»	4'.36".0,4
3	10	4	40	Opalescente	Opalescente.	9'.30".—
4	10	4.5	45	Torbido.	»	13'.59".—
5	10	5	50	»	Quasi interam. lim- pido.	5'.12".—
6	10	5.5	55	»	Limpido.	4'.57".—
7	10	6	60	Precipitato.	»	5'.— .—
8	10	8	80	»	»	4'.48".—
9	10	10	100	»	»	4'.41".0,5

TABELLA XIV.

Viscosità delle soluzioni di zucchero (gr. 40 per 100 cm³) ed alcool nel siero di cavallo.

No	Siero cm ³ .	Alcool cm ³ .	Alcool cm ³ per 100 cm ³ di siero.	Caratteri del		Tempo di deflusso a 25°.
				miscuglio.	filtrato.	
1	10	—	—	Limpido.	Limpido.	5'. 2". —
2	10	2	20	"	"	6'. 55". —
3	10	5	50	Opalino.	Opalino.	14'. 7". 0,8
4	10	5,5	55	Lievemente torbido.	Fortemente opalino.	32'. 50". —
5	10	6	60	Torbido.	Limpido.	7'. 20". —
6	10	8	80	Precipitato.	"	6'. 47". —
7	10	10	100	"	"	6'. 24". —

Come la viscosità aumenti comparativamente nell'acqua e nel siero di sangue col crescere della concentrazione dello zucchero di canna sciolto in essi, si vede dalle tabelle X-XI e dalle curve della fig. 1.

Partono queste dai valori di viscosità del siero e dell'acqua pura, terminano ai valori altissimi (non raggiunti nelle grafiche) della viscosità del siero e dell'acqua saturi di zucchero. Lo zucchero per la molecola sua voluminosa e per la grande solubilità permette di arrivare a dei valori di viscosità molto alti, che fanno apparire i sciroppi, per la loro poca mobilità, più simili a degli olii che a delle soluzioni acquose.

Come d'altra parte varî la viscosità del siero per aggiunta di alcool è stato descritto da SIMON; e si vede anche in queste mie esperienze dalla tabella XII e dalla curva A C E G della fig. 2. Ma ciò che più interessa ora si è che possiamo dare una rappresentazione grafica completa delle variazioni di viscosità che si producono nel siero per azione combinata di zucchero e di alcool.

A questo scopo riferiamo ad un sistema di tre coordinate (fig. 2), disposte ad angoli retti fra loro, i valori del tempo di deflusso, della quantità di zucchero in grammi, e della quantità di alcool in centimetri cubi aggiunte a cm³ 100 di siero (tabelle XI, XII, XIII, XIV). Così per tutti i casi sperimentalmente provati veniamo a fissare altrettanti punti nello spazio, e quella superficie particolare, in cui restano compresi tutti questi punti, ci rappresenta graficamente il fenomeno da noi studiato; ci permette di vedere tutto intero il campo sperimentale, di fissarne i limiti, di

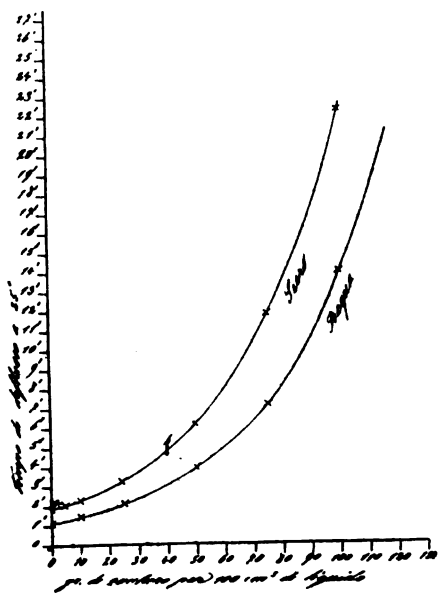


Fig. 1

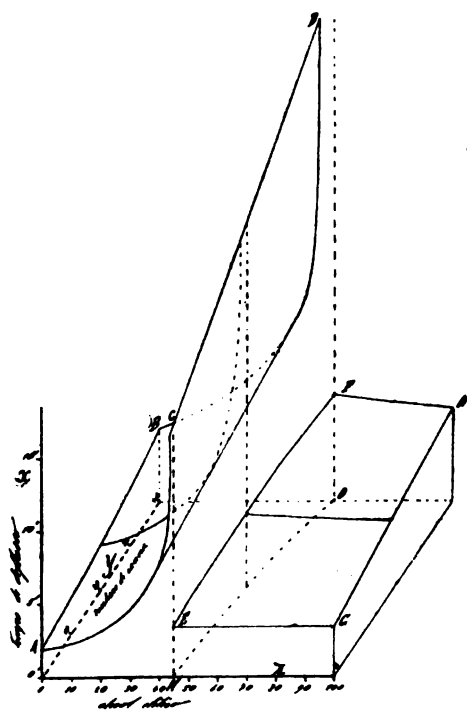


Fig. 2.

prevedere quali sarebbero i valori di viscosità per tutti i casi particolari, per tutti i valori possibili combinati dello zucchero e dell'alcool.

La curva A B, condotta sul piano delle coordinate x ed y , ci rappresenta come vada crescendo il tempo di deflusso del siero col crescere della quantità di zucchero sciolta in esso. Corrisponde al tratto $a b$ della curva descritta nella fig. 1 e comprende tutti i valori fra 0 e 40 gr. di zucchero aggiunti a cm^3 100 di siero. Comincia in A col valore di viscosità del siero non zuccherato e, come dicemmo a p. 178, termina oltre B molto in alto, col valore di viscosità del siero saturo di zucchero a 25°.

La curva ACEG, condotta nel piano delle coordinate x z, ci rappresenta come varì il tempo di deflusso del siero per aggiunta di alcool. È questa una curva identica a quella descritta da SIMON (1), e nelle mie esperienze, fatte con soluzioni miste di zucchero ed alcool nel siero, rappresenta un caso limite : zucchero = 0; come la curva AB rappresentava l'altro caso limite : alcool = 0. La curva ACEG ha quindi lo stesso significato che nelle ricerche di SIMON. Ricordiamo a questo proposito che col crescere della quantità d'alcool aggiunto al siero la viscosità cresce, dapprima fortemente, e mentre tende a diventare infinitamente grande, la curva tende a disporsi parallelamente all'asse delle x .

Questo aumento della viscosità è strettamente legato a modificazioni fisico-chimiche che l'alcool produce nel colloide, albumina; modificazioni per le quali esso diventa poi precipitabile in seguito, ma solo con aggiunta di quantità maggiori di alcool.

Quando le modificazioni suddette sono complete e la coagulabilità delle albumine per nuove aggiunte di alcool è diventata possibile, la viscosità cade bruscamente dal valore altissimo che aveva raggiunto ad un valore molto basso, dal quale poi va ulteriormente declinando a poco a poco, e tende al valore della viscosità dell'alcool puro per un' aggiunta infinitamente grande di alcool al siero (2).

Nelle mie esperienze, mano mano che si aggiunge alcool alle varie soluzioni di zucchero nel siero e che la quantità di alcool aggiunto cresce, dalla curva AB si parte una superficie, la quale, seguendo in avanti come direttrice la ACEG, rapidamente s'incurva verso l'alto, fino ad assumere una posizione verticale CD.

A questo momento la superficie presenta una discontinuità, e salta in basso (EF), da dove poi con una inclinazione leggerissima lentamente declina in seguito (GH).

Quando immaginiamo questa superficie nella sua interezza, troviamo che i suoi limiti sono segnati nel modo seguente.

(1) L. c.

(2) Per i dettagli e le variazioni contemporanee che si osservano nelle altre costanti fisico-chimiche del siero per aggiunta di alcool vedansi i lavori di Simon sopra citati.

A sinistra dalla curva AB sopra descritta, che può intendersi anche come generatrice; in avanti dalla curva ACEG; in dietro dai tempi di deflusso delle varie miscele di siero ed alcool saturate di zucchero; ma poichè queste sono sempre più povere di zucchero, quanto più sono ricche di alcool, e poichè nell'alcool assoluto la solubilità dello zucchero è pressochè zero, così la curva che indietro limita la nostra superficie si avvicina sempre più alla ACEG anteriore, fino a raggiungerla ad una distanza infinita verso destra.

Ivi, per alcool aggiunto co, diventando la miscela alcool schietto, e la concentrazione dello zucchero = 0, la superficie termina nel punto d'incontro delle due limitanti, anteriore e posteriore, e termina ad una altezza che corrisponde al tempo di deflusso dell' alcool puro a 25°.

Di tutte le variazioni che si osservano in questa superficie quella che per noi ha maggiore interesse è la linea di discontinuità CD, la quale, corrispondentemente al significato che ha il punto di discontinuità C nella curva ACEG, col suo decorso ci mostra in funzione della concentrazione dello zucchero quale è la quantità di alcool sufficiente a produrre quelle variazioni fisico-chimiche del siero sopra ricordate, per le quali è possibile che avvenga poi in seguito la precipitazione materiale delle proteine con un eccesso di alcool.

E poichè questo salto avviene più o meno presto, a seconda che il liquido è più o meno facilmente coagulabile, così la linea suddetta ci mostra anche come vari la coagulabilità delle proteine del siero coll'alcool, in funzione della quantità di zucchero presente.

Immaginiamo proiettata la linea di discontinuità C D nel piano delle coordinate x z; la curva NO che ne risulta col crescere della concentrazione dello zucchero sempre più si sposta verso destra e ci mostra che, a ciò le proteine diventino precipitabili, occorre una concentrazione sempre più elevata di alcool, quanto maggiore è la quantità di zucchero presente.

Così resta sicuramente dimostrato che la presenza di zucchero di canna diminuisce la coagulabilità delle proteine all'alcool, come ne diminuisce la coagulabilità al calore e quella provocata dai metalli pesanti, dall'acido tannico, picrico ecc. E pare che l'azione dello zucchero dipenda non da una reazione chimica che faccia coll'alcool, ma da un fatto puramente fisico-molecolare; in questo concetto ci confortano le esperienze fatte di confronto allo zucchero colla mannite e colla glicerina.

Quanto alla mannite, indubbiamente ostacola alquanto e rallenta la coagulazione delle proteine provocata dall'alcool; ma causa la scarsa solubilità sua il campo sperimentale resta assai ristretto, ed i fatti che si vedono corrispondono a quelli prodotti dalle piccole quantità di zucchero. Quanto alla glicerina la tabella XV mostra come sia forte l'azione sua ed in tutto corrispondente a quella delle elevate concentrazioni di zucchero.

TABELLA XV.

Siero di cavallo, glicerina ed alcool.

N° d'ordine.	Siero di cavallo cm ³ .	Glicerina gr.	Alcool cm ³ .	Osservazione	
				immediata.	dopo quindici ore.
1	20	—	10	Liquido torbido.	Coagulo compatto fioccoso
2	20	2	10	»	Coagulo compatto in parte gelatinoso (1).
3	20	5	10	Liquido opalescente.	Coagulo molto gelatinoso.
4	20	10	10	Lievemente opalino.	Liquido torbido, denso, con aspetto mucoso.
5	20	15	10	Limpido.	Liquido torbido.
6	20	20	10	»	Liquido leggermente opalino.

* * *

Anche sulla *coagulazione enzimatica del latte e del sangue* lo zucchero ha una influenza ritardatrice, lieve, ma costante.

Col latte di vacca e col caglio della ditta Fratelli BAYER di Augsburg in Baviera (2) a 38° ho visto che l'aggiunta di zucchero in ragione di gr. 40 per 100 cm³ di latte provoca al massimo un ritardo di 10' minuti nella coagulazione.

Col sangue arterioso di cane e di coniglio ho visto che l'aggiunta di zucchero (3) in ragione di gr. 100—500 per litro di sangue provoca un ritardo nella coagulazione di 13—15 minuti circa (4). È quindi un'azione anticoagulante ben piccola che lo zucchero può spiegare nel sangue, non certo paragonabile a quella sempre forte, ed a volte grandissima, che si può avere con molti sali (5); e mentre con questi l'azione anticoagulante è

(1) Ricorderemo qui che dalle nostre ricerche (Vedi SIMON I. c.) la comparsa di un coagulo gelatinoso, anziché in fiocchi, è indizio di un rallentamento del processo di coagulazione.

(2) Per la tecnica vedi — E. GARDELLA, Perché il latte bollito perda della sua coagulabilità; Rivista di Clinica Pediatrica, Anno I, N° 1 (1907).

(3) Adoperava una soluzione di zucchero contenente gr. 50 di questo in cm³ 60 della soluzione.

(4) In molti trattati di fisiologia fra i vari mezzi per impedire la coagulazione del sangue si ricorda lo zucchero di canna e si parla anche di un *plasma zuccherato* (MÜLLER), ma certo l'azione anticoagulante dello zucchero è debolissima, pare che riesca bene evidente solo col sangue di rana, quando, appena aggiunto lo zucchero, si filtra la miscela ed i grossi corpuscoli della rana vengono trattenuti dal filtro.

(5) GARDELLA E.: Azione anticoagulante degli anioni in rapporto alla diluizione del sangue. Arch. di fisiol., vol. II (1905) 609-632. — BUGLIA G.: Azione anticoagulante dei azioni in rapporto alla diluizione del sangue. Arch. di fisiol. Vol. III (1906), 247-268.

sempre legata alle proprietà chimiche ed ai loro ioni, collo zucchero di canna il ritardo della coagulazione probabilmente dipende da azioni fisiche-molecolari, ed infatti un ritardo analogo nella coagulazione del sangue arterioso di cane l'ho osservato sperimentando con glicerina.

III.

Come lo zucchero modifichi l'azione locale e l'assorbimento dei farmaci.

Poichè, come abbiamo veduto, la presenza di zucchero impedisce od almeno ostacola e rallenta in vitro l'azione coagulante del calore sulle proteine, dei metalli pesanti, del tannino, dell'alcool ecc., si comprende facilmente come possa anche diminuire grandemente l'azione locale, irritante, astringente e caustica di queste sostanze; si comprende come possa in pratica correggere efficacemente alcuni caratteri organolettici, spiacevoli e molesti di molti farmaci, che debbono essere usati per via gastrica; e si comprende ancora come lo zucchero possa giovare quale correttivo, indipendentemente da una questione di gusto.

Io non intendo qui ora trattare dell'azione farmacologica combinata dello zucchero con altre sostanze, perchè ciò è assolutamente fuori del compito mio presente, perchè in fondo l'azione farmacologica generale dello zucchero di canna in pratica si riduce a ben poca cosa, e perchè lo zucchero si presterebbe male per una ricerca di questo genere. Intendo solo mostrare per sommi capi come la presenza di zucchero riesca veramente a modificare direttamente l'azione locale dei farmaci, l'assorbimento loro, e qualche volta indirettamente riesca anche a modificare l'azione generale loro; ma tutto questo sempre indipendentemente da un'azione farmacologica dello zucchero, ed in relazione soltanto coi caratteri fisico-chimici che la presenza dello zucchero impartisce alle soluzioni dei farmaci con cui viene unito.

* * *

Per vedere come *lo zucchero possa modificare l'azione irritante locale dei farmaci*, mi sono servito di soluzioni d'acido acetico variamente zuccherate, che applicava sulla zampa posteriore delle rane, osservando il riflesso provocato dallo stimolo dell'acido sulla cute.

Taglio il midollo spinale sotto il bulbo, distruggo l'encefalo con uno stiletto e quindi sospendo la rana con lacci per le zampe anteriori ad un sostegno. Mentre le zampe posteriori restano penzoloni, flacide ed immobili, porto sotto una di esse un bicchierino pieno di soluzione d'acido acetico e l'alzo bruscamente, in modo che la zampa venga ad essere

immersa nel liquido; ve la lascio fino a che compare un primo cenno di movimento riflesso della zampa, stimolata dall'acido.

Intanto un assistente col cronometro segna il tempo che intercorre fra l'immersione e la comparsa del riflesso.

Adoperando ora delle soluzioni di acido acetico puro, ora delle soluzioni miste di acido e di zucchero posso studiare come vari l'azione irritante dell'acido acetico in presenza di zucchero di canna; ma per evitare quanto più è possibile molteplici cause d'errore, ho cura di fare i saggi ad intervalli regolari di 5', di lavare ogni volta abbondantemente la zampa con acqua e di asciugarla. Faccio almeno tre prove con ogni soluzione, alternandole fra loro in modo vario.

Siccome in tutte le esperienze ho ottenuto poi sempre risultati analoghi, così qui ne riporto una sola.

TABELLA XVI.

Rana temporaria di gr. 33, zampa destra.

N° d'ordine.	Ora.	Soluzione		Durata dell'immersione fino alla comparsa del riflesso	
		di a. acetico al %.	con aggiunti gr. di zucchero a 100 cm ³ della sol	osservata.	media.
1	15.22'	1	—	6'.0,5	} 6'.0,1
2	15.27'	1	—	7'.0,2	
3	16.2'	1	—	5'.0,5	
4	16.22'	1	—	5'.0,2	
5	15.12'	0.5	—	9. —	} 9'.0,2
6	15.17'	0.5	—	9'.0,4	
7	15.42'	1	25	6'.0,4	} 6'.0,8
8	15.47'	1	25	7'.0,2	
9	16.7'	1	25	6'.0,8	
10	15.37'	1	50	8'.0,8	} 8'.0,5
11	15.52'	1	50	8'.0,5	
12	16.12'	1	50	8'.0,4	
13	15.32'	1	100	14'.0,2	} 12'.0,4
14	15.57'	1	100	12'.0,2	
15	16.17'	1	100	11'.	

Da questa vediamo che il tempo minimo di immersione della zampa nella soluzione acida, sufficiente a produrre il riflesso, aumenta sensibilmente coll'aggiunta di 25 gr. di zucchero a 100 cm³ della soluzione, aumenta molto con 50 gr. e diventa doppio con 100 gr. di zucchero.

Lo zucchero aggiunto fa aumentare il volume della soluzione e fa diminuire quindi la quantità di acido acetico presente nell'unità di volume della soluzione stessa; si potrebbe quindi dubitare che la diminuita azione irritante della soluzione dipendesse puramente da un fatto di diluzione, ma ciò non è, perchè mentre da un lato col 100 per 100 di zucchero non si raddoppia ancora il volume della soluzione acida, si ha tuttavia una diminuzione di proprietà irritanti assai più forte, che raddoppiando esattamente con acqua il volume della soluzione acetica pura :

Soluzione	Durata della stimolazione
A acido acetico 1 % cm ³ 100.	6'.0,1
B " 1 % " " + gr. 100 di zucchero	12'.0,4
C " 1 % " " + cm ³ 100 di acqua	9'.0,6

L'azione dello zucchero non può essere interpretata come conseguenza di un semplice abbassamento di concentrazione dell'acido, nè se si considera la concentrazione in rapporti ponderali, nè se si considera in rapporti volumetrici, e neppure se si considera in rapporti molecolari fra acido da un lato, molecole d'acqua e zucchero assieme dall'altro, perchè nelle tre soluzioni sopradette i rapporti molecolari sarebbero :

Soluzione	molecole di		
	acido acetico	acqua + zucchero	
A	1	a	370
B	1	a	390
C	1	a	753

È quindi certissimo che la presenza dello zucchero fa diminuire molto l'azione irritante dell'acido acetico, e la fa diminuire assai più di quello che sarebbe lecito prevedere per un fatto di semplice diluzione.

Come vedremo fra poco, altri fattori fisico-chimici concorrono a produrre questo fatto.

Da questi esperimenti sulla zampa di rana resta poi chiaramente dimostrata la possibilità di ottenere collo zucchero azione correttiva sicura per altre sensazioni, che nulla hanno di comune colle sensazioni gustative.

* * *

Il risultato delle precedenti esperienze potrebbe in parte venire interpretato come conseguenza di un *ostacolo che la presenza dello zucchero oppone all'assorbimento* dell'acido acetico, alla penetrazione sua attraverso la

cute fino alle terminazioni nervose sensibili, e forse così è realmente; ma la dimostrazione sicura dell'ostacolo che lo zucchero oppone all'assorbimento dei farmaci possiamo averla da esperienze colla stricnina nelle rane per iniezione nel celoma, adoperando delle soluzioni di stricnina che in egual volume, mentre contengono sempre una quantità costante di stricnina, contengono però delle quantità varie di zucchero.

TABELLA XVII.

Rane temporarie, iniezione nel celoma di cm³ 1 di soluzione di stricnina e di zucchero di canna.

Serie di esperienze.	Rane n° 6 del peso medio di gr.	Soluzione contenente per 100 cm ³		Tempo trascorso fra l'iniezione e la comparsa del tetano (media).
		stricnina nitrato gr.	Zucchero gr.	
I	24	0.075	—	2'.59"
II	20	0.075	2	3'.30"
III	19	0.075	8	3'.40"
IV	18	0.075	20	4'.20"
V	22	0.075	40	5'.40"
VI	18	0.075	50	6'.6"

È chiaro che, analogamente a queste, si potrebbero fare molte altre esperienze per dimostrare l'influenza quasi costante che lo zucchero ha nell'assorbimento dei farmaci per tutte le vie per cui possono essere introdotti; ma qui, per lo scopo del lavoro mio, sarebbero del tutto superflue e servirebbero solo nell'arte del ricettare a fissare con precisione alcune norme generali sull'uso dello zucchero per modificare l'azione locale e la rapidità dell'assorbimento.

L'azione che la presenza dello zucchero può spiegare sull'assorbimento dei farmaci è indubbiamente assai complessa, e può dipendere da condizioni fisiche o fisico-chimiche della preparazione farmaceutica ricca di zucchero, e da condizioni fisiologiche d'ordine riflesso che questa induce nell'organismo; o da azioni farmacologiche dirette che provoca sul punto d'applicazione.

Lo zucchero, in quanto fa diminuire la concentrazione del farmaco, ne fa diminuire la rapidità d'assorbimento; in quanto aumenta la viscosità del liquido fa diminuire la costante di diffusione del farmaco e quindi anche il suo passaggio nei tessuti; in quanto ostacola i movimenti molecolari e ionici del farmaco e le reazioni chimiche dipendenti da questi

movimenti, fa diminuire anche l'azione irritante locale del farmaco stesso, la qual cosa può far variare molto le condizioni di circolo locale sanguigno e linfatico, e però anche l'assorbimento del farmaco. Nella bocca il sapore dolce dello zucchero provoca riflessoriamente un abbondante secrezione di saliva, un aumento di secrezione riflessa può aversi in modo analogo anche nello stomaco, e far variare le condizioni d'assorbimento del farmaco mescolato allo zucchero. In quanto si tratta di soluzioni, per solito molto zuccherate, e quindi fortemente ipertoniche, nel processo d'assorbimento interviene un fatto fisico-chimico di osmosi, che richiamando acqua dal tessuto verso la soluzione zuccherina, fa diminuire la concentrazione del farmaco, probabilmente modifica le condizioni di diffusione di esso nel tessuto, e contemporaneamente, per la tossicità fisica della soluzione ipertonica, venendo leso, sia pure leggermente l'epitelio delle mucose, verrà a variare la resistenza che normalmente questo oppone al passaggio e diffusione di farmaci.

Anche se la soluzione zuccherata fosse molto diluita ed ipotonica, probabilmente potrebbe riuscire lesiva ancora all'epitelio e modificarne la permeabilità al farmaco.

A questo proposito ricorderò che esperienze di SIMON e d'altri tendono a far credere che per alcune vie la velocità di assorbimento di un farmaco è minima quando trovasi in soluzione isotonica e maggiore quando trovasi in soluzione ipotonica od ipertonica; alla qual cosa, dopo le mie esperienze attuali dovremmo aggiungere che quando la ipertonica è data da zucchero ed è molto elevata, allora la viscosità del liquido, che quando è lieve non ha influenza sensibile, provoca un rallentamento forte della velocità di assorbimento.

Di tutto questo possiamo darci (fig. 3) una rappresentazione grafica schematica, la quale ci permette di vedere come la rapidità d'assorbimento vari in funzione della concentrazione molecolare dello zucchero presente nella preparazione farmaceutica per azione combinata della pressione osmotica e della viscosità.

In pratica le variazioni dipendenti dalla tonicità sono generalmente piccole e sfuggono facilmente anche ad una osservazione attenta; ma quelle dipendenti dalla viscosità sono generalmente grandi, e si osservano non solo quando la viscosità è alta per la presenza di un cristalloide, come lo zucchero, ma anche quando è alta per la presenza di un colloide (1).

(1) HATCHER R. A.: *The effect of Colloids in diminishing the Toxicity of Strychnine*. American Journ. of Pharmacy 74 (1902) 283-285. — TAPPEINER. (Vedi lavori citati da LUZZATTO). — LUZZATTO R.: *Intorno all'influenza dei colloidi sull'assorbimento dei farmaci*. Arch. di fisiologia, vol. II (1905) 413-435, Vol. III (1906) 329-350, Vol. IV (1906), 21-55. — SIMON - (lavoro in corso).

Molte preparazioni farmaceutiche ricche di zucchero presentano caratteri organolettici e farmacologici riconosciuti empiricamente utili, ma non spiegati, che ora possiamo raggruppare con quelli studiati fin qui

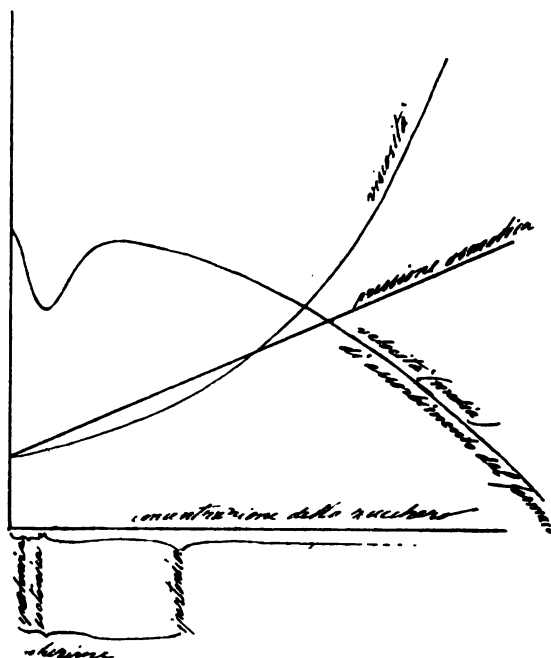


Fig. 3.

e che potremo spiegare bene tenendo conto delle proprietà fisico-chimiche delle soluzioni zuccherine.

Fra queste preparazioni farmaceutiche ricorderò, come esempio, che il guaiacolo sintetico, quando è sciolto in presenza di zucchero, perde ogni azione irritante e viene tollerato benissimo anche dai bambini; a parità di dosi nei conigli spiega sulla mucosa gastrica un'azione irritante e caustica molto meno intensa e provoca la morte assai più tardi di quello che se è sciolto in acqua (BUFALINI e MAESTRO (1)).

Ricorderò ancora che l'alcool viene tollerato assai meglio dalle mucose in presenza di molto zucchero, di quello che se è in acqua pura; e tutti sanno infatti che a parità di concentrazione alcoolica i rosoli vengono presi volentieri anche dalle donne e dai bambini, là dove le acquavite ed i cognac non sono tollerati; differenza questa che non dipende semplicemente da una questione di gusto, ma dal fatto che

(1) MAESTRO L. : *Sulle proprietà chimiche, fisiologiche e terapeutiche della guaiacolina Franchi*. Firenze Soc. Tipogr. Fiorentina, 1908.

l'azione irritante dell'alcool sulle mucose è molto minore in presenza di zucchero, come minore è l'azione coagulante sulle proteine in vitro.

Ricorderò ancora che in alcune mostarde dolci da tavola (mostarde di Cremona) l'azione irritante della senape che contengono viene fortemente mitigata col miele o collo zucchero.

IV.

Perchè lo zucchero attenui le reazioni coagulanti sulle proteine, l'azione locale e la velocità d'assorbimento dei farmaci

La solubilità dello zucchero di canna in acqua è molto grande; un litro di soluzione satura a 15° contiene p. 910.8 di zucchero, p. 434.2 di acqua ed ha una densità di 1.345 (MICHEL, KRAFFT).

Lo sciroppo semplice, preparato secondo le indicazioni della Farmacopea italiana (2° edizione) con zucchero p. 19 ed acqua p. 10, ha la densità di 1.325 a 20° e può quindi conservare molto bene in sospensione dei farmaci polverulenti, insolubili, anche di peso specifico elevato.

La molecola dello zucchero, piuttosto voluminosa, $C_{12}H_{22}O_{11} = 342$, la solubilità sua grande e la densità forte delle soluzioni acquose fanno sì che queste raggiungono facilmente dei valori di viscosità molto alti.

La viscosità delle soluzioni acquose è più grande di quella delle soluzioni corrispondenti di glicerina (1) :

viscosità di			
soluzione acquose	%	a 0°	a 24°
saccarosio	6.27	1.510	1.324
	3.70	1.189	—
	3.14	—	1.148
glicerina	7.41	1.290	—
	8.56	—	1.315
	4.39	1.167	—
	4.58	—	1.161

Come conseguenza della forte viscosità la costante di diffusione dei sali, come ad esempio del cloruro sodio, diminuisce col crescere della quantità di zucchero sciolto nell'acqua (2). Ancora, nelle soluzioni miste

(1) ARRHENIUS S. : *Ueber die innere Reibung verdünnter wässriger Lösungen*. Zeitsch. f. phys. Chem. 1 (1887), 285-298.

(2) ARRHENIUS S. : *Untersuchungen über Diffusion von in Wasser gelösten Stoffen*. Zeitsch. f. phys. Chem. 10 (1892), 51-95.

di elettroliti e zucchero, col crescere della concentrazione di questo diminuisce la fluidità delle soluzioni, e col diminuire della fluidità diminuisce anche la conducibilità elettrica ⁽¹⁾, la quale può calare ancora per la formazione di saccharati ⁽²⁾.

Per queste ragioni la viscosità elevata delle soluzioni di zucchero costituisce un' ostacolo ai movimenti molecolari e jonici, e quindi spesso produce un rallentamento od un arresto completo sopra alcuni cambiamenti di stato fisico, e sopra alcune reazioni chimiche.

Il ioduro mercurioso in presenza di zucchero resta più a lungo nella forma cristallina rombica gialla, transitoria, prima di passare nella tetragonale rossa stabile, analogamente a quello che fa in molti altri liquidi fortemente viscosi ⁽³⁾.

Alcuni precipitati, che dovrebbero depositarsi amorfi, restano invece allo stato colloidale in presenza di zucchero, e così è ad esempio dell' oro colloidale, che si ottiene dal cloruro colla formaldeide e carbonato sodico. A questo proposito ricorderò che l'oro colloidale è molto stabile in presenza di colloidi organici, e che a questi si è attribuita perciò una speciale *azione stabilizzatrice*, la quale è ragionevole credere dipenda non da una proprietà intrinseca ed esclusiva dei colloidi organici, ma direttamente dalla viscosità del liquido ⁽⁴⁾. Facendo reagire la soda sul cloruro ferrico in presenza di zucchero, non precipita l'idrato, ma resta allo stato colloidale, e così avviene di altri idrati.

Anche le proteine in presenza di zucchero o non precipitano o precipitano solo più difficilmente.

La reazione fra acido cloridrico e marmo avviene molto più lentamente in presenza di zucchero, precisamente come avviene più lentamente in presenza di glicerina ⁽⁵⁾. Analogamente la reazione chimica degli acidi sulla mucosa orale e sullo stomaco sarà minore in presenza di zucchero, e minore sarà quindi l'azione farmacologica locale, come minore abbiamo visto essere quella dell'acido acetico sulla zampa di rana.

(1) ARRHENIUS S.: *Ueber die Änderung des elektrischen Leitung-Vermögens einer Lösung durch Zusatz von kleinen Mengen eines Nichtleiters*. Zeitsch. f. phys. Chem. 9 (1892), 487-511.

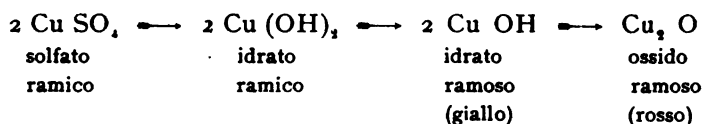
(2) MARTIN C. J. u. MASSON ORME: *Der Einfluss des Rohrzuckers auf die Leitfähigkeiten von Lösungen von Kaliumchlorid, Chlorwasserstoffsäure und Kalilauge mit dem Nachweis einer Salzbildung im letzten Fall*. Journ. Chem. Soc. 1901, 707-714 (Sunto in Zeitschr. f. phys. Chem. 40 (1902), 509).

(3) Per la bibliografia vedi, SABBATANI L.: *Dissociazione elettrolitica ed azione farmacologica ecc.*, l. c.

(4) Così pensano alcuni; e così pare debbasi ritenere per vero, poichè la stabilizzazione si può ottenere semplicemente elevando la viscosità del liquido con dello zucchero.

(5) BOGUSKI J. J.: *Ein Beitrag zur Kenntnis der Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Marmor und Salzsäure*. Zeitsch. f. phys. Chem. 1 (1887), 558-564.

In molti casi per la presenza di zucchero la reazione resta incompleta, s'arresta ad un prodotto intermedio perchè la forte viscosità del mestruo oppone un ostacolo ai movimenti molecolari e ionici, che sarebbero indispensabili a ciò che la reazione potesse farsi completa. Così è dell'ossido ramoso, quando si riduce il solfato di rame col glucosio e la soda a caldo in presenza di zucchero di canna; in acqua pura i passaggi del rame avvengono fino alla formazione di ossido ramoso rosso, in presenza di saccarosio la reazione s'arresta ad idrato ramoso giallo (1).



Analogamente per alcuni farmaci instabili, come è del carbonato ferroso (pillole del BLAUD e del VALLET), l'arte farmaceutica vuole che si preparino e conservino in presenza di molto zucchero, che ne aumenta la stabilità.

* * *

Da tutto quello che abbiamo esposto fin qui si vede che molte sono le sostanze le quali possono impedire un processo di coagulazione delle proteine; si vede che alcune valgono ad impedire solo la coagulazione al calore (es. formaldeide), altre valgono solo ad impedire la coagulazione da metalli pesanti (es. acido solfidrico), altre per quella da acido tannico, da alcool, ed altre in fine valgono solo ad impedire una coagulazione enzimatica del sangue e del latte (es. ossalato sodico); si vede in fine che alcune sostanze sono capaci di ostacolare tutti i processi di coagulazione delle proteine, provocati dal calore, da metalli, da acidi, da alcool, da fermenti; e fra queste troviamo lo zucchero di canna, il glucosio, la mannite, la glicerina.

Le sostanze che ostacolano solo alcuni determinati processi di coagulazione per solito agiscono bene a dosi molto piccole, quelle sostanze invece che ostacolano tutti i processi di coagulazione per solito agiscono bene solo a dosi molto elevate.

La specificità dell'azione e la dose diversissima induce a credere che tutte le sostanze sopra ricordate operino per diverse ragioni, chimiche o fisico-chimiche; ora sopra la proteina che deve precipitare, ora sopra il reattivo precipitante, ora sulle condizioni fisico-chimiche della reazione.

(1) Nei trattati di urologia si nota la possibilità d'avere l'una o l'altra forma di riduzione del rame, senza però precisare le condizioni in cui si avverano; parmi che l'osservazione presente accenni ad una condizione di viscosità del liquido, bassa od alta, che determinerebbe la formazione dell'ossido o dell'idrato.

L'ostacolo che lo zucchero oppone alla coagulazione delle proteine provocata dai mezzi e reattivi ordinari, non pare dipenda da un'azione chimica dello zucchero sulle albumine, come farebbe la formaldeide, il solfato ferroso, l'anidride solforosa; non da fenomeni di assorbimento superficiale (1), come farebbero molti sali neutri, non da azioni chimiche sui reattivi precipitanti, come farebbe l'iposolfito e l'acido solfidrico sul mercurio e sul rame; ma da un'azione puramente molecolare, in relazione alla forte viscosità, che la presenza dello zucchero porta nei liquidi albuminosi. Infatti da un lato vediamo che lo zucchero opera in modo del tutto simile allo glicerina, alla mannite ed al glucosio, cioè a sostanze cui non pare si possano in questo caso ascrivere delle particolari azioni chimiche, e dall'altro vediamo che proprio tutte queste sostanze ed altre ancora, come la gelatina, la gomma ecc., le quali possono elevare fortemente la viscosità dei liquidi, creano un evidente ostacolo a molte reazioni chimiche volgari, ben definite.

Parmi quindi sia lecito concludere che lo zucchero, elevando molto la viscosità dei liquidi, ostacoli quei movimenti molecolari e ionici indispensabili per le reazioni chimiche da cui dipende la coagulazione delle proteine, e successivamente ancora per la viscosità elevata possa ostacolare quei movimenti delle particelle colloidali, da cui dipende il passaggio di una forma idrosolica ad una forma idrogelica, la precipitazione della proteina (2).

* * *

Da tutto ciò si vede che lo zucchero per la sua viscosità elevata può modificare profondamente così le reazioni chimiche e fisico-chimiche in vitro, come le azioni farmacologiche locali; può attenuare e correggere bene molti caratteri organolettici dei farmaci. In luogo di esso potremmo adoperare in qualche caso come correttivi altre sostanze, che danno delle soluzioni molto viscosi; ma queste non possono mai raggiungere in pratica un uso così esteso ed un efficacia così grande e complessa come quella dello zucchero.

Potremmo adoperare il miele, lo zucchero d'uva, ma questo è direttamente fermentescibile, facilmente alterabile e più difficile da avere

(1) Adsorbimento.

(2) Da alcune osservazioni fatte da me sulla gelatina e da Lewites sul glutine parrebbe che lo zucchero agisca prevalentemente sul cambiamento chimico che provoca la coagulazione e poco sul cambiamento di stato fisico del colloide, perchè là dove si tratta di un semplice passaggio da idrosol ad idrogel, come è della gelatina, che raffreddandosi coagula, la presenza di zucchero favorisce la gelatinizzazione, e favorisce pure quella del glutine (LEWITES S. S.: *Beiträge zur Kenntnis des Gelatinierungsvorganges*. Zeitschr. f. Chemie u. industrie der Kolloide, 2 (1907-1908), 161-170, 208-215, 237-241). Questo però potrebbe dipendere da che lo zucchero rende molto denso il liquido, e fa apparire il coagulo più solido, meno tremulo, più precoce.

puro del saccarosio. Potremmo adoperare il lattosio, ma è poco solubile e serve bene solo in pochi casi. La glicerina è solubilissima in acqua e può dare delle soluzioni dense quanto lo zucchero; ma non è già più così innocua, come questo; e quantunque in generale sia un buon solvente, molti farmaci non sono sufficientemente solubili in essa. Quando si volesse un liquido molto viscoso, si potrebbe ricorrere a dei colloidi organici, quali le albumine, la gelatina, le gomme; ma le albumine hanno il grave inconveniente di essere facilmente putrescibili, di non essere gradevoli al gusto, di coagulare al calore e quindi per molte manipolazioni farmaceutiche, che richiedono anche solo un leggero riscaldamento, non possono servire affatto. La gelatina ha pure tutti gli inconvenienti detti per le albumine, colla sola differenza che le soluzioni sue si rapprendono a freddo.

Le gomme, e specialmente la gomma arabica, adragante, ed alcune materie mucilaginose, come il salep, possono servire molto meglio in pratica, e sono infatti le sole che sotto forma di mucilagini vengono più spesso usate accanto ai sciroppi. Hanno solo l'inconveniente di essere insipide, d'essere meno facilmente digeribili dello zucchero e di dare delle soluzioni a pressione osmotica quasi uguale a zero, le quali hanno perciò una tossicità fisica da ipotonia non trascurabile, che deve essere corretta coll'aggiunta di altre sostanze.

In realtà il correttivo più importante nell'arte del ricettare, e non del gusto solo, più efficace e più conveniente è pur sempre lo zucchero.

È solubilissimo, le soluzioni sue hanno una densità e viscosità elevata, possono raggiungere delle pressioni osmotiche altissime; ha un sapore dolce piacevolissimo, si ottiene facilmente purissimo, non reagisce quasi mai coi farmaci più comuni, non ha quasi alcuna incompatibilità, solo in rari casi è controindicato, viene tollerato bene anche a dosi molto alte, ha un valore nutritivo, una azione tonica non trascurabile, una lieve azione lassativa che può riuscire utile, ed un'azione antiputrida manifesta; costa poco è di uso domestico continuo, alla portata di tutti. Tutto questo costituisce una somma di circostanze favorevolissime, che fanno giustamente preferire lo zucchero come correttivo dei farmaci a molte altre sostanze; e come correttivo riesce ottimamente, non solo per il gusto, ma anche per molti altri caratteri organolettici e farmacologici, che riuscirebbero molesti.

Infatti esso diminuisce, rallenta, ostacola ed anche impedisce del tutto i processi di coagulazione delle proteine in vitro per opera del calore, dei metalli pesanti, dell'acido tannico e dell'acido picrico, dell'alcool ecc. ecc.; diminuisce quindi le azioni irritanti, astringenti, caustiche locali di tutti questi farmaci, degli acidi, del creosoto ecc.; ne rallenta il processo di assorbimento, ed indirettamente ne modifica anche l'azione generale.

Dec. 1908.

FROM THE LABORATORY OF EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS,
HARVARD UNIVERSITY, BOSTON, U. S. A.

The General Action of Thiosinamin ⁽¹⁾

BY

MAURICE VEJUX TYRODE.

A derivative of mustard oil called Thiosinamin, or Allylsulfocarbamid, has been of considerable interest to the medical and surgical profession since its introduction by Hebra in 1892 for the treatment of lupus. He obtained after its use in this affection some local reaction as redness, swelling and desquamation with better healing of the process and with a diminution in the formation of scar tissue. At the International Congress of Dermatology, he reported several cases where the latter had been remarkably affected.

Since that time many clinical cases have been recorded in the literature, some in favor of, others discrediting this remarkable action of thiosinamin on cicatricial-tissue.

The pharmacological studies of this substance have been rather varied but not conclusive and it was the hope of the writer in undertaking this research to clear up the general action, then to follow this present work by one on the special effects upon scar tissue from an experimental standpoint and to see if there is any scientific basis for the clinical results claimed for thiosinamin.

In this paragraph the results of the studies of this drug made by other investigators will be briefly enumerated. Hebra did not obtain any marked effect on the general economy or on the circulation or respiration after large intravenous doses in dogs. He agreed with GARTNER and

(1) This monograph contains a pathological report by Dr. PAUL A. LEWIS of the department of Comparative Pathology of Harvard University, to whom the writer is deeply indebted.

SPIEGLER on a lymphogoge action. Lange and later DOLLKEN made experiments upon frogs, rabbits and dogs. They obtained general edema in frogs; and vomiting, salivation, tremors, sleepiness and a diminution in a number of respirations in dogs. They observed practically the same symptoms in rabbits with the exception of vomiting which these animals cannot do on account of anatomical reasons. These observers attributed death in warm-blooded animals to hydrothorax and pulmonary edema. KUNKEL described the symptoms in human beings as consisting of headaches, dizziness, general malaise, vomiting and diarrhoea. A case recently reported by GROSS of a man who had received in thirteen days four injections of 0.2 grams of thiosinamin and exhibited the following symptoms, marked general malaise, nausea and violent vomiting, rise of temperature, weakness of the heart and anuria. The patient recovered after a convalescence of about ten days. FORSTER and VAN HOORN demonstrated in vitro an antiseptic action, while von FROSCHAUER found that animals were less susceptible to bacterial infection after injections of thiosinamin. LÖWITT, RICHTER and OFFERGELD studied the action of this drug on the blood and agreed that it first lowers then increases the number of leucocytes, and the latter of these observers found that it does not increase the haemoglobin.

The writer's own experiments which follow were performed with a 5 % aqueous solution of thiosinamin.

Experiments upon Frogs.

The usual rapidly fatal dose was between 0.12 and 0.15 grams for frogs of an average weight of 25 grams. In a few instances death took place from much smaller amounts. The first example quoted below shows the effects of rapidly fatal doses.

Experiment 1.

Frog weighing 28 grams.

A. M.

- 11.42. Injected 2.5 cc. 5 % sol. Thiosinamin in ventral lymphsacs.
- 12. Animal sluggish.
- 12.10. When placed on back does not return to belly. Respirations weak and 5 per min
- 12.30. Some edema of hind legs. Motionless. Heart beating 64 per min. Respirations stopped.
- 1.0 Stimulation of sciatic nerve and gastrocnemius gives good reaction.

Experiment 2.

Frog weighing 54 grams.

P. M.

- 4.10. Injected 2 cc. Thiosinamin sol. in ventral lymphsacs.
- 4.20. Dull.

- 4.45. Very dull but can restitute to back.
 5. Head touches ground. Respirations 20 per min. Restitution to back with great difficulty and sprawls. Reflexes normal but places legs in careless positions.
 5.30. Respirations 30 per min. Has not changed position. Draws up legs when touched. Feels pain. Some general edema.

Next day.

A. M.

11. Sluggish. Respirations 38 per min.
 11.30. Injected 4 c.c. Thiosinamin sol.
 12. Respiration very weak.
 1.0. Respiration stopped, apparently dead. Heart beats 28 per min, but weakly. Sciatic nerve and muscles react well to electrical stimulation but the spinal cord does not.

Death in frogs seems to be due to general nutritional changes. The heart was always beating after respiration had stopped but in order to see the local effect upon the heart itself a series of experiments was performed upon fenestrated frogs. Below is quoted an example.

Experiment 3.

Frog medium size Heart exposed by removal of sternum and incising the pericardium.

Time.	No. of beats per mln.	Remarks.
P. M.		
4.	78	
4.10	76	
4.15	76	4.20. Applied to heart 20 drops 5 % Thiosinamin sol.
4.25	66	4.30. Beat not changed.
4.30	72	4.34. Applied 5 drops 5 % Thiosinamin.
4.35	68	4.46. Applied 5 drops 5 % Thiosinamin.
4.45	68	
4.55	64	5. Beat weaker.
5.	64	5.5 Applied 5 drops Thiosinamin.
5.10	64	5.10. Beat much weaker.
5.15	40	
5.25	28	5.25. Very weak.
5.34	0	Stopped.

Thus when directly applied to the heart in considerable quantity Thiosinamin ultimately stops this organ. This result, however, takes place with larger doses than would probably reach the circulation after internal administration, and when only small quantities are used on the heart's surface, the tendency to recovery is very great.

Arch. Int.

Experiments upon « Warm-blood Animals ».

The acute toxic dose in rabbits is quite large for in several instances from 40 to 60 c.c. of a 5 % sol. (2.0 to 3.0 grams Thiosinamin) could be injected in the space of a few hours before death occurred. In guinea pigs from 0.7 to 1.0 gram per kilo of body weight is necessary for fatal results. Noticeable exceptions were noted when animals were killed acutely by much smaller doses. In rabbits a subacute form of poisoning could be obtained by the administration of 1.0 gram a day per os. Under these conditions the animals usually succumbed in 6 or 7 days after anorexia and great loss of weight. At autopsy, they showed fatty degeneration of the parenchymatous organs and especially of the heart. In cases which were left to die spontaneously the lungs were often much congested and edematous but in those killed a few hours before death was expected, these symptoms were frequently absent.

Experiment 4.

Guinea pig weighing 580 grams.

A. M.

10.40. Injected subcutaneously 6.5 c.c. 5 % sol. Thiosinamin (0.35 grams),

12. Laying on side. Respirations shallow and labored.

3.50. Salivating profusely also evacuation of bowels.

During rest of the day, condition about the same.

Next day.

P. M.

1.30. Laying on side, very sick, Breathing very superficial. Hind legs paralyzed.

4.30. Died. Weight 556 grams.

* Autopsy. — Heart contracted in systole. Lungs considerably congested and edematous. No effusion in the pleural cavity but a small amount of bloody fluid in the peritoneal cavity. No evident macroscopic fatty degeneration.

Experiment 5.

Guinea pig weighing 495 grams.

A. M.

10.35. Injected subcutaneously 3.0 c.c. 5 % Thiosinamin sol. (0.15 gram).

11. Lies on back with legs in the air apparently very ill.

12. On side, seems better.

3.50. Sits up and passes much feces.

Next day normal.

Third day.

A. M.

9. Weight 470.5 grams.

9.50. Inj. intraperit. 6.8 c.c. Thiosinamin sol.

10. Lies on side with feet up. Hind legs partly paralyzed.

10.25. Respiration labored and superficial. Sensation to pain decreased.

12.30. On side.

1.30 to 6. No change, except passed much feces. Apparently very sick.

Fourth day.

A. M.

9. Lies on his face. Much salivation, also urine and feces
Spent rest of day in about same position.

Fifth and sixth days. Sick and does not eat.

Seventh day and after. Begins to eat and seems better. Gradually becomes normal and now, three months later, is alive and well.

Experiment 6.

Rabbit weighing 1750 grams.

P. M.

- 2.15. Opened right jugular vein and inserted a canula.
2.18 to 2.30. Injected 20 c.c. 5 % Thiosinamin into the vein.
2.35. Unconscious. Corneal reflex lost to touch, and to mild electrical stimulation.
Pulse 196. Respiration 36.
2.45. " 168. " 30.
3. " 132. " 24.
4.10. " 145. " 20. Inj. 20 c.c. Thiosin. slowly into vein.
6. Condition about the same.

Next day, 8 A. M. Found dead.

Autopsy. No edema of the lungs nor of any other organs, but about 2 c.c. fluid found in right pleura.

Experiment 7.

Rabbit weighing 1700 grams.

P. M.

- 4.30—4.40. Injected into ear vein 2 c.c. 5 % Thiosinamin and subcutaneously 8 c.c. of the same.
4.45. A little excited and passed feces.
4.50. Squats on front paws and dull. Corneal reflexes still present.
5.5. Inj. subcut. 10 c.c. Thiosinamin.
5.15. Dull.
5.30. Same.
5.45. Little dull, otherwise normal.

Experiment 8.

Rabbit weighing 1370 grams.

P. M.

4. Injected subcutaneously 20 c.c. 5 % Thiosinamin.

Next day.

A. M.

8. Animal lies on side quite sick. Injected 5 c.c. Thiosinamin subcut.
9.45. Prepared trachea and carotid and connected with gasometer and manometer.

	Respiration		Pulse.	Blood pressure in mm. Hg.	Temp. in Fahr.	Remarks.
	in c. c.	n° p min				
9.55	275	52	160	80	100.50	
10.15	250			100		
11.	225	38	160	85		
11.50	115	30	180	85		
12.0		28		80	98°	
12.5	150	24		70		
12.10		30		85		
12.15	Respiration stopped, but heart beats until 12.20.					

Autopsy. — Heart and lungs normal, no edema nor congestion.

In the general experiments, it was evident that the vital function which suffered most was respiration and it seemed as if death was due to its stoppage.

The next five experiments also quoted from a series of which they are the average example, will show the comparative effect on respiration, circulation and urinary secretion.

Experiments upon the « Circulation, Respiration and Urinary Secretion ».

Experiment 8.

Grey rabbit, weighing 1300 grams.

A. M.

9. Gave 10 c.c. 25 % urethan per os.

9.30. Inserted canulas, in the trachea, jugular vein, carotid artery and bladder.

	Respiration		Urine per 15 min.	Temp. in Fahr.	Blood pressure in mm. Hg.	Remarks
	in c. c.	n° p. min				
9.45	400	100			95	
10.	400	112	0.5 c.c.	102°		
10.15	400	100	0.6 »			
10.30	300	68	0.2 »		90	
10.45	250	68	0.5 »			
11.0	250	52	0.6 »	100°		

Injected into the vein
10 c.c. 5 % Thio-
sinamin..

	Respiration		Urine per 15 min.	Temp. in Fahr.	Blood pressure in mm Hg.	Remarks.
	in c.c.	n° p. min.				
11.15	250	52	0.2 c.c.			
11.30	250	56	0.5 »			
11.45	150	40	0.4 »		90	
1.10	220	36	0.6 »			
1.40	220	26	0.1 »		90	
2.10	80	12	0.1 »			
2.15	dead					

Autopsy. * — No lesion whatever. Left ventricle contracted, right dilated. Lungs normal.

Experiment 9.

Rabbit weighing 2300 grams received at 8.30 A. M. 14 c.c. 10 % Chloral sol. per os. 9.30. Inserted canulas in trachea, bladder, carotid artery, and jugular vein.

Time. A. M.	Bl. Press. m.m. Hg.	Respiration		Urine in c.c. per 10 min.	Temp. in Fahr.	Remarks.
		in c.c.	N° p. min.			
9.50	110	700				
10.00—10.10	110	400	48	1.0		
10.10—10.20	105	400	48	1.0		
10.20—10.30	115	420	48	0.4		
10.30—10.40	110	330	40	0.5	99°	11.30 Injected 10 c.c. 5 % Thiosinamin.
10.40—10.50		400	40	0.3	99°	11.05 Injected 10 c.c. 5 % Thiosinamin.
10.50—11.00	115	500	36	0.3	99°	
11.00—11.10	80	300	32	1.0	98°	
11.10—11.20	115	250	32	0.7	98°	
11.20—11.30	125	200	32	0.7	97°	Blood dark.
11.30—11.40	115	175	28	0.6	95°	Pain and corn. reflex absent.
11.40—11.50	110	175	32	0.5	95°	11.50 Inj. 10 c.c. Thio- sinamin.
11.50—12.00	110	175	32	0.3	95°	
12.00—12.10	110	125	25	0	95°	
12.15	115	Respiration stopped.				

Experiment 10.

Rabbit weighing 2500 grams received at 8.30 A. M. 10 c.c. chloral (10 %). 9 A. M. inserted canulas into trachea, carotid artery and jugular vein.

Time.	Respiration p. min.		Bl. press. mm. Hg.	Pulse.	Remarks.
	in c.c.	n°.			
9.15	650	68	110		
9.30	650		115		
9.30	700	70			
9.35	750	65	115	180	9.35 Injected into veine 10 c.c. 5% Thiosinamin.
9.50	700		120		
10	700		115	180	10. Injected 10 c.c. Thiosinamin.
10.10	770				
10.20	580	44	90		
10.35	570	40			10.35 Injected 10 c.c. Thiosinamin.
10.50	400	40			
11	500	36	80		11.5 Injected 10 c.c. Thiosinamin.
11.20	350	36	100	160	11.22 Injected 10 c.c. Thiosinamin.
11.33	475				11.30 Injected 10 c.c. Thiosinamin.
11.40	325				11.35 Injected 20 c.c. Thiosinamin. Respiration stopped during injection but revived by artificial respiration.
11.45	225				11.40 Injected 20 c.c. and respiration stopped again but also revived. Heart beating strongly all the time.
12	Respirations almost stopped.				11.50 Inject. 10 c.c. and again respiration stopped and was revived.

Autopsy. — No edema of lungs and no fluid in pleural cavities. Very little urine in the bladder. Heart kept on beating for a few minutes after opening the chest.

Experiment 11.

Rabbit weighing 1800 grams. 8.55 A. M. Received 10 c.c. 25 % sol. Urethan. .
9.10 prepared trachea, carotid artery, jugular vein and bladder.

Time.	Respiration p. min.		Bl. Press. mm. Hg.	Urine per 15 min.	Temp. in F.	Remarks.
	in c.c.	Nº				
9.45	500	100	110			Injected 10 c.c. 5 % Thio- sinamin sol.
10	600	105		1.5	105	
10.15	600	108	110	1.1		
10.30	500	52		0.6		
10.45	300	68		1.0		
11	200	52		1.2		
11.15	200	60	100	0.9	103	
11.30	250	60		1.0		
11.45	200	52		0.9		
1.10	160	44		1.1		
1.40	160	44	110	1.0	103	
2.10	150	40		0		
2.30	died.					

Autopsy. — Left ventricle contracted, right dilated. Lungs moderately congested and markedly edematous. 10 c.c. blood tinged fluid in right pleural cavity.

There is little doubt after these quantitative experiments that death is due to failure of respiration, because this function invariably becomes lowered and even stops while the circulation still proceeds, and in fact, the heart continues to contract for a considerable time after complete respiratory paralysis.

Most of the other observers and especially LANGE and DOLLKEN have laid great stress upon the occurrence of edema of the lungs and pleural effusion as the cause of death. But after the writer's own observations he cannot agree with these conclusions because death occasionally occurs after thiosinamin without any congestion or edema of the lungs. Furthermore, if a poisoned animal is slain a few hours before death is expected when he is already and undoubtedly showing great depression of respiration, no changes in the lungs may be seen. It would seem rather, that the respiratory center is the part affected and that the edema and congestion are secondary to depression of this center. This seems very

plausible because in death from asphyxia by other agents, congestion and edema of the lungs may occur.

The blood pressure remains almost unchanged and the character of the pulse is strong but the rate diminished throughout the acute experiments on rabbits.

HEBRA and others claimed that thiosinamin had a marked diuretic action which, however, cannot be corroborated by the writer as may be judged from the experiments cited above, in fact decrease in urination is more apt to occur in acute poisoning. No diuresis was observed in the chronic experiments on rabbits. These animals are especially sensitive to diuretics and if the drug in question influenced the renal secretion it would very likely be evident in the rabbit.

Experiments on the « Body Temperature ».

In many instances while performing experiments, a very marked drop of temperature was seen after administering thiosinamin, but other conditions were not always such as to permit definite conclusions, therefore, a small series of observations were made with only the aim of studying the effect upon temperature.

Experiment 12.

Three rabbits kept in the same room and at liberty to run about. The temperature was taken by rectum using a Fahrenheit thermometer and the drug was injected at the temperature of the body subcutaneously.

Time.	Rabbit A. Temp. F.	Rabbit B. Temp.	Rabbit C. Temp.	Room. Temp.	Remarks.
A. M.					
10.40	107°	107.5°	107.5°	87.5°	11.10 Injected subcutaneously to A and B 10 c c. 5 % Thiosinamin sol.
11	107	107.5	107.5	87.5	
12	104	104	107	88	
1	103	104	107.5	89	Neither of the animals showed any general symptoms during the observation period.
6	106	104	107.5	88	
Next day					
8 A.M.	107	107	107.5	82	

As may be noted above, thiosinamin causes in rabbits with subcutaneous doses insufficient to produce poisonous symptoms, a marked fall in the body temperature.

Experiments on the « General Metabolism. »

The animals, rabbits, were kept in metabolism cages and the urine and feces were collected daily. After an observation period of a few days, thiosinamin was administered daily in watery solution by the stomach.

Experiment 13.

Black rabbit under observation in metabolism cage from June 30th-July 11th, fed upon carrots and cabbage. After July 5th received daily until death, 1.0 gram Thiosinamin in 25 c.c. water.

Date	Wgt. in lbs.	Appetite	Urine.						Stools in grams.	Remarks.
			Quant. in c.c.	React.	Sp. G.	Alb.	Sugar.	Urea.		
June 30	2 $\frac{13}{16}$	Good	—	—	—	—	—	—	—	
July 1	3	"	130	Alk.	1023	Sl. Poss. Tr.	Absent.	.63 %	41.5	
" 2	3 $\frac{1}{16}$	"	130	"	1026	Sl. Poss.	"	1.26 %	20.140	
" 3	3 $\frac{1}{16}$	"	100	"	1025	"	"	1.26 %	19.320	
" 4	3 $\frac{1}{16}$	"	110	"	1022	"	"	1.01 %	11.140	
" 5	3 $\frac{1}{16}$	"	110	"	1020	"	"	1.39 %	22.420	
" 6	3 $\frac{1}{8}$	"	90	"	1020	"	"	1.51 %	10.330	Thiosinamin 1 g.
" 7	3 $\frac{3}{8}$	poor.	25	"	—	"	"	1.64 %	8.260	" stool partly soft.
" 8	2 $\frac{13}{16}$	"	140	Sl. acid.	1020	V. sl. Poss.	"	2.14 %	6.360	" " soft.
" 9	2 $\frac{13}{16}$	"	25	Alk.	—	Sl. Poss.	"	1.51 %	3.520	" Stool small.
" 10	2 $\frac{7}{16}$	bad.	no urine.	—	—	—	—	—	—	" Salivated, weak, no feces.
" 11	2 $\frac{9}{16}$	none.	90	Acid.	1021	V. Sl. Poss.	Absent.	2.14 %	0.170	" soft stool, Dead.

* Autopsy. — Right lung is deeply congested and slightly edematous. Left slightly congested. Slight amount of clear fluid in the right pleural cavity.

Heart. — Left ventricle firmly contracted on a small, red clot. Other cavities dilated and filled with soft, red clots. Fat present in small to moderate sized droplets in muscle fibers in some regions. In general the change is pronounced in the region about the ventricle, gradually fades out through the mid-zone and is absent in the subepicardial region.

Kidney shows very marked fatty degeneration in the convoluted tubules of the cortex. The straight tubules of the pyramids show a moderate amount in most places with some foci of intense change. The kidneys are moderately congested.

Liver shows intense fatty degeneration of all cells in the peripheral third of the lobules with scattered cells degenerated in the central two-thirds.

Bladder empty.

The small intestine for four inches in its lower portion is congested, contents mucous fluid bile stain material.

* This and all other starred autopsies were made by Dr Lewis.

Experiment 14.

Grey rabbit under observation in metabolism cage from June 30th-July 13th, fed upon oats and cabbage. After July 5th received daily until death, 1.0 gram Thiosinamin in 25 c.c. water.

Date.	Wgt. in lbs.	Appetite.	Urine.							Stools in gram.	Remarks.
			Quant. in c.c.	React.	Sp. G.	Alb.	Sugar.	Urea.	Casts.		
June 30	3 $\frac{11}{16}$	Good	—	—	—	—	—	—	—	—	
July 1	3 $\frac{1}{2}$	"	230	Alk.	1013	Sl. Poss. Trace	none	0.76 %	none	2.200	
" 2	3 $\frac{5}{8}$	"	115	"	1026	"	"	1.77 %	2	22.470	
" 3	3 $\frac{11}{16}$	"	80	"	1024	"	"	1.39 %	1	7.630	
" 4	3 $\frac{11}{16}$	"	90	"	1025	"	"	1.26 %	none	5.360	
" 5	3 $\frac{11}{16}$	"	70	"	1026	"	"	2.02 %	"	8.220	
" 6	3 $\frac{3}{4}$	"	120	"	1018	"	"	1.26 %	"	4.340	Thiosinamin 1.0 gr.
" 7	3 $\frac{1}{2}$	poor	90	Acid	1021	"	"	2.40 %	1	8.560	" stool partly soft.
" 8	3 $\frac{7}{16}$	poor	no urine	—	—	—	—	—	—	1.770	"
" 9	3 $\frac{1}{8}$	"	120	Acid	1027	Sl. Poss.	none	3.77 %	none	no feces	"
" 10	3 $\frac{1}{4}$	refused food	no urine	—	—	—	—	—	—	0.250	" salivated, weak.
" 11	3 $\frac{3}{16}$	"	"	—	—	—	—	—	—	0.230	" stool soft, very sick, salivated.
" 12	3 $\frac{2}{16}$	"	"	—	—	—	—	—	—	0.120	" stools small. Saliv.
" 13	2 $\frac{13}{16}$	"	90	Acid	1030	V. Sl. Poss.	none	3.65 %	16-4	2.480	Lost some urine while passing tube. Stool soft, partly formed Killed by blow on head.

* Autopsy. — Lungs normal.

Heart. — Fibers throughout show a moderate amount of fat in small droplets. The change is more general than in the black rabbit but less than in the red which follows.

Kidneys. — There is moderate congestion. Some cells of the convoluted tubules show a slight amount of fat in small droplets. In many foci the cells of the straight tubules of the pyramids show a moderate to intense degree of fatty degeneration. Where the change is not intense the droplets are found almost entirely on the side of the nucleus away from the lumen of the tubule.

Liver. — Scattered cells, irregularly situated but usually either in periphery or central rather than midzonal region show slight amount of fat in small droplets.

Experiment 15.

Red Rabbit under observation in metabolism cage from June 30th-July 13th, fed upon oats and cabbage. After July 5th received daily until death, 1.0 gram Thiosinamin in 25 c.c. water.

Date.	Wgt. in lbs.	Appetite.	Urine.						Stools in gram.	Remarks.
			Quant. in c.c.	React.	Sp. G.	Alb.	Sugar.	Urea.		
June 30	3 $\frac{5}{16}$	Good	—	—	—	—	—	—	—	
July 1	3 $\frac{1}{4}$	"	180	Alk.	1019	Sl. Poss. Tr.	Absent	0.88 %	33.350	
" 2	3 $\frac{5}{16}$	"	120	"	1022	"	"	1.26 %	18.650	
" 3	3 $\frac{3}{8}$	"	75	"	1039	"	"	1.77 %	17.420	
" 4	3 $\frac{3}{8}$	"	40	"	—	"	"	1.26 %	9.640	
" 5	3 $\frac{5}{16}$	"	55	"	1038	"	"	1.77 %	10.420	
" 6	3 $\frac{5}{16}$	"	55	"	—	"	"	2.14 %	1.560	Thiosinamine 1.0 gr.
" 7	3 $\frac{1}{4}$	poor	20	"	—	"	"	1.51 %	10.320	" stool partly soft.
" 8	3 $\frac{1}{8}$	"	55	"	—	V. Sl. Poss.	"	2.27 %	2.130	" " "
" 9	2 $\frac{15}{16}$	"	60	"	1032	Sl. Poss.	"	3.40 %	no feces	" " "
" 10	2 $\frac{15}{16}$	refused food	50	Acid	1032	V. Sl. Poss.	"	3.65 %	"	" salivated.
" 11	2 $\frac{15}{16}$	"	no urine	—	—	—	—	—	0.290	" stool soft salivated.
" 12	2 $\frac{3}{4}$	"	90	Acid	1030	V. Sl. Poss.	Absent	3.65 %	no feces	Casts mainly hyaline. Dead.
" 13 *			40	Sl. Alk.	—	—	—	3.40 %	30-40	Casts mainly hyaline.

* Urine from bladder of dead rabbit.

* Autopsy. — Right lung collapsed, deeply congested and edematous. Is of bright red crimson color. Left lung somewhat less congested and edematous. Microscope shows fat in cells, character of which could not be fully determined, in zone extending from pleural surface about one third of way to center. Right pleural cavity contains about 10 c.c. clear fluid.

Heart shows diffuse fatty degeneration, droplets of small to moderate size being numerous in practically every fibre.

Liver shows central congestion. Small amount of fat in cells surrounding central veins.

Kidneys moderately congested. The straight tubules of the pyramids show fat in large and small droplets, moderate in amount in general but intense in places. The ascending and convoluted tubules in the cortex show foci with slight fatty change.

Gastro-intestinal tract slightly congested.

Bladder filled to distention.

Meningeal vessels deeply injected.

Experiments to study « Local Action ».

In a series of rabbits, a daily application of 10 % ointment of thiosinamin in petroleum was rubbed into the left ear. After an observation period of three weeks no difference could be seen between the control ear and that treated with the drug, therefor, it seems fair to conclude that the drug in question has very little local irritant action on the rabbits' ear. In accordance with these observations no very great degree of irritation of the gastrointestinal tract was observed after even very large doses.

Pathological Anatomy of Thiosinamin Intoxication.

All the autopsies marked with a star and the report giving methods and pathological findings were written by Dr P. A. LEWIS.

Report by Dr. P. A. Lewis

« *Methods employed.* » — The animals were autopsied. Observations were made on the gross appearances. Tissues obviously affected were fixed in formaldehyde. Later, these were sectioned on the freezing microtome, the sections were stained twenty-four hours in Scharlach R. for fat, counterstained in hemotoxylin and mounted in glycerin.

The results of these combined examinations are briefly stated together. Further examination of more careful histological preparations might reveal other degenerative changes in the organs, but pronounced proliferative changes are safely excluded by this examination.

Summary, the acute cases show congestion and edema of the lungs with smaller or larger irregularly disposed hemorrhages. Acute congestion is frequent in other organs.

The cases in which the intoxication is prolonged show fatty changes in various organs. Of these the most constant is in the heart where it is sufficiently constant and intense to warrant the supposition that the organ's function must be disturbed. The pyramids of the kidney are constantly affected. The other regions of the kidney and the liver show constant changes which vary considerably in intensity. In the animals which die in this stage, the lungs have been found with a most intense congestion and edema with collapse of the organs. The animals killed while apparently moribund, showed normal lungs. Changes in the gastrointestinal tract were neither striking nor constant. »

Conclusions.

Thiosinamin undoubtedly produces a profound effect upon the general metabolism when given in sufficient doses. Although the decrease in appetite and later the refusal of food are important factors in the weight, yet the latter is decreased before there is much falling off in the appetite and coincidentally the urea in the urine increased markedly as long as the kidneys are able to secrete. This coincident increase in urea and loss of weight would suggest an augmented katabolism of proteids. Likewise, the very general fatty degeneration found after such a short time as six days, suggests that the destructive action on the protoplasm of cells is very rapid.

This, however, does not seem to be specific towards connective tissue since the changes were observed chiefly in epithelial cells. If thiosinamin has the power of dissolving scars, we should rather expect some action on normal connective tissue which has not been the case. However, a series of experiments which will form the subject of another publication, is now being performed with a view of studying the effects upon experimental scar tissue.

In view of the marked poisonous action upon animals and also of the reported cases of poisoning in man, the writer would recommend that in practice, thiosinamin be used only with great caution and in very small doses.

Summary.

I. — Marked depression of respiration, which causes death in warm-blooded animals. This depression is sometimes accompanied by edema of the lungs and marked congestion, especially if the process of dying has been prolonged.

II. — No influence on blood pressure. Heart still very strong, when the respiration stops in acute experiments in rabbits. The heart is only

weakened and stopped by very large amounts applied directly to the organ in frogs.

III. — Profound changes in the metabolism consisting in rapid loss of weight, with increased proteid combustion and general fatty degeneration of the different parenchymatous organs, especially of the heart and kidneys. The heart was so fatty in some instances that its weakness may explain some of the edema and congestion seen in animals, dead after several days poisoning.

Literature.

- K. LANGE : Inaug. Dissert. Rostock, 1892.
 V. HEBRA : Arch. f. Dermat. u. Syph., 1892.
 " " " 1894.
 Monatschr. f. prakt. Dermatol., 1892, Bd. 15.
 Wiener Klin. Rundschau, 1892.
 DÖLLKEN : Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 1897, Bd. 28.
 SPIEGLER : Centr. f. klin. Medicin, 1893, Bd. 14.
 JULIUSBERG : Deutsch. med. Woch., 1901, n° 35.
 POLLACK : Wien. med. Woch., 1908, n° 7.
 C. GROSSE : Münch. med. Wochenschr., 1908, vol. 55.
 KUNKEL : Handbuch d. Toxicol., 1901.
 L. P. WOLF : Arch. f. klin. Chir., 1907, vol. 82.
 M. RECHTER : Wiener med. Wochenschr., 1893, vol. 28.
 MEILIN : Deutsche med. Wochenschr., 1895.
 LÖWITT : *Physiologie des Blutes und der Lymphe.*

The cases in which "
in various or
sufficie
orgar
cor
ce

**Ueber das Resorptionsvermögen der Haut
für Anilinfarbstoffe mit und ohne Anwendung des
elektrischen Stroms (Iontophorese)
und über Iontophorese im Allgemeinen,**

VON

KANDO JAMADA UND A. JODLBAUER.

In der Lichttherapie kommen vor allem die kurzwelligen (ultravioletten) Strahlen zur Verwendung, da ihnen eine stärkere biologische Wirkung zukommt als den langwelligen (sichtbaren). Eine Tiefenwirkung aber weisen die kurzwelligen Strahlen nur in sehr geringem Grade auf infolge ihrer starken Absorption durch die Gewebe, während die schwach wirkenden langwelligen in die Tiefe zu dringen vermögen.

Durch die Entdeckung der photodynamischen Wirkung der fluoreszierenden Stoffe, die in einer Steigerung der Empfindlichkeit der Zellen gegenüber den sichtbaren Lichtstrahlen bei Sauerstoffanwesenheit beruht (biologische Sensibilisierung), war die Möglichkeit gegeben mittels Licht auch Tiefenwirkungen zu erzielen. A. Jesionek, Neisser u. Halberstätter, F. I. Pick u. K. Asahi haben bei verschiedenen Hauterkrankungen, insbesondere bei karzinomatösen, tuberkulösen undluetischen Affektionen diese Methode der Lichtbehandlung versucht. Ueber ihre Ergebnisse ist im Jahrbuch über Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiete der physikalischen Medizin kurz berichtet.⁽¹⁾ Sie injizierten teils die fluoreszierenden Lösungen (meist Eosin und Erythrosin) in die erkrankten Gewebe, teils begnügten sie sich mit Aufpinselungen derselben. Es zeigte sich bei letzterer Verwendungsart, dass da, wo gesunde widerstandsfähige Epidermis das erkrankte Gewebe deckte, kein wesentlicher Einfluss zu verzeichnen war.

(1) Jahrb. über Leistungen u. Fortschritte auf dem Gebiete der physikal. Med.
1. Jahrg. 280-292.

Es hängt dies damit zusammen, dass *die Salze der Fluoresceinsäure resp. ihrer Cl-, Br- und J-Substitutionsprodukte von der Haut nur schwer absorbiert werden*. Die Epidermis verhält sich eben nicht wie eine einfache permeable Membrane, sondern setzt dem Eindringer bestimmter Substanzen, wenigstens so lange sie lebend ist, grossen Widerstand entgegen.

Das deckt sich mit den Beobachtungen von A. JODLBAUER u. G. BUSCK (1), wonach die Salze der Fluoresceinsäure und ihrer Derivate in die ungeschädigten Epithelzellen kaum eindringen. Erst wenn die Epidermiszellen vorher in irgend einer Weise geschädigt sind, kommt es zu einer reichlichen Aufnahme in die Zellen.

Das gleiche gilt nach einer Mitteilung von H. v. TAPPEINER (2) auch für Paramaecien.

Dass diese auswählende Färbekraft auf defekte Zellpartien den Augenaerzten bereits bekannt ist, fand in der erwähnten Veröffentlichung von A. Jodlbauer und G. Busck ausführlich Erwähnung.

Die Aufnahme (Osmose) eines Stoffes geht nun nach den Versuchen OVERTONS (3) um so schneller vor sich, je grösser das Verhältnis der Löslichkeit des aufzunehmenden Körpers in Lipoiden zu dem in Wasser ist oder je grösser der Teilungskoeffizient zwischen den beiden ist. Derselbe ist nach Overton für die basischen Anilinfarbstoffe gross, für die sauren aber äusserst gering (4). Diese Lipoidunlöslichkeit der sauren Farbstoffe im Reagensglasversuch dürfte aber doch nicht vollkommen auf die Verhältnisse in vivo zu übertragen sein. Denn in die roten Blutkörperchen, die doch sehr reich an Lipoiden sind, findet nach Versuchen von FR. H. v. TAPPEINER (5) eine bedeutende Aufnahme statt, auch wenn sie nicht vorher geschädigt waren, wobei die Entscheidung offen bleiben muss, ob die Aufnahme nur in die Membrane oder auch in das Innere der Zelle stattfindet.

Es wäre nun denkbar die Aufnahmefähigkeit der Epidermis für saure Farbstoffe mittels elektrischer Ströme zu steigern, worauf bereits R. VOLK (6) hingewiesen hat.

Für eine Reihe von Stoffen ist eine Steigerung der Einführung mittels elektrischer Ströme sicher gestellt, so für Sublimat (Gärtner, Ehrmann, Kronfeld, A. Neisser), Cocaïn (I. Wagner, Herzog, Petusa, Karfunkel), Iod (Gerlach, Nardis Guilloz) etc. *Dieser Vorgang wird von den Praktikern vielfach als Kataphorese bezeichnet.*

(1) Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Therapie. XV, 263.

(2) Biochem. Zeitschr. 12. 290-305.

(3) Studien über die Narkose. 1901.

(4) Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik. 34. 669.

(5) Biochem. Zeitschr. 13. 1-23.

(6) Wiener med. Wochenschr. 1903. III. Quartal.

ST. LEDUC hat in einer klassischen Schrift darauf hingewiesen, dass bei *elektrisch neutralen Lösungen*, wie Zucker, Alkoholen, Fetten etc. eine solche Kataphorese nicht eintritt, sondern nur bei Stoffen die in wässriger Lösung in ihre Ionen zerfallen (dissociierbar sind).

Löst man z. B. Kochsalz in Wasser, so finden sich in der Lösung ausser den ClNa -Molekülen auch noch Cl -Ionen und Na -Ionen. Die Cl -Ionen, welche negativ geladen sind, wandern bei Durchleiten eines elektrischen Stromes zum positiven Pol (Anionen), die Na -Ionen, welche positiv geladen sind, zum negativen Pol (Kationen). *Allgemein gehen also aus Salzlösungen die negativ geladene Säure-resp. Halogen-Radikale zu der Anode, die elektropositiven Metalle zur Katode. Somit ist die Möglichkeit gegeben von der Anode aus Kationen, von der Katode aus Anionen in den Körper hineinzutreiben.*

Da es sich somit bei dieser Einführung von elektrisch dissociierbaren Lösungen (Electrolyten) um eine Ionenwanderung handelt, bezeichnet F. FRANKENHÄUSER (2) dieselbe als *Iontophorese*.

In Folgendem soll darüber berichtet werden, ob und inwieweit eine solche Iontophorese bei einigen fluoreszierenden Stoffen sowohl bei Kalt- wie bei Warmblütern möglich ist. Nach dem Mitgeteilten müssten bei Verwendung von Eosin Tetrabromfluorescein-Ionen (Anionen) von der Katode aus in den Körper hineinzutreiben sein.

I. — Versuche an Fröschen (*Resorption von Eosin*).

Frösche, denen vordere wie hintere Extremitäten durch breite Bändchen oder Heftpflasterstreifen an den Gelenken zusammengehalten waren, um Bewegungen unmöglich zu machen, wurden bis über die Brust in verschiedenen konzentrierten Eosinlösungen mittels Statif eingehängt. Eine Aufnahme der Lösung durch den Mund war dadurch hintangehalten, dass die Frösche eine mittels Leukoplast, Watte und Collodium vollständig dicht angelegte Krause aus Guttapercha trugen, die über den Rand der verwendeten Zylindergläser reichte. (Höhe der Gläser $18\frac{1}{2}$ cm Durchmesser $5\frac{1}{2}$ cm.). Die Kloake war abgeschnürt und mit Picein verklebt (3). In den Versuchen mit Strom geschah die *Stromzuführung mittels Platinelektroden*. Die Anode befand sich am Munde oder im Magen, die Katode am Boden des Gefässes. Die *Stromstärke* betrug 1-2 M. A.

Nach 6 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur im Dunkeln wurden die Frösche aus den Lösungen herausgenommen und sorgfältig mit Brunnenwasser gewaschen. Darnach erfolgte mittels Nadel die Zerstörung des

(1) *Die Ionen- od. elektrolytische Therapie*. (Zwanglose Abhandlung aus dem Gebiete der Elektrotherapie u. Radiologie, Heft 3). Leipzig 1905.

(2) *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* 2. 256-270. Ferner 3. 331-351).

(3) SCHWENKENBECHER : *Arch. f. Physiol.* 1904. 124. Hier Angabe der Methode.

Gehirnes, vom Rückenmarkskanal aus. An den enthirnten Fröschen wurde das Herz freigelegt und mittels Pipette daraus 0,4 ccm Blut entnommen. Ausserdem wurde die Gallenblase abgebunden und ausgeschnitten — da nach den bereits erwähnten Versuchen von A. JODLBAUER u. G. BUSCK sich das Eosin in der Galle angehäuft findet —. Endlich wurde auch die Harnblase abgebunden und der Inhalt entleert. In Blut, Galle und Harn sollte sodann die Menge des Eosins festgestellt werden.

Colorimetrische Messungen gelangen nicht, da die Farbstoffmengen sehr gering waren und ausserdem die Beimengungen die Farbe sehr störten.

Dagegen gelang es mittels der Fluoreszenzbestimmung den Eosingehalt festzustellen.

Hierzu wurde das Blut, nachdem die roten Blutkörperchen abzentrifugiert waren, der Harn und die Galle (1) soweit mit physiologischer ClNa-Lösung verdünnt, bis eben der mittels Linse durch eine konstante Lichtquelle entworfenene grüne Fluoreszenzkegel nicht mehr zu sehen war.

Als Lichtquelle diente eine Kohlenbogenlampe von 20 Ampère und 44 Volt. An Stelle der gewöhnlichen Sammellinse kam das von Stokes angegebene Fluoreszenzkästchen zur Verwendung.

Es ergab sich hiebei, dass auf diese Art für mein Auge das Verschwinden bei einer Verdünnung von 1 : 20000000 mol (= 0,0000035 % eintrat.

Den eigentlichen Versuchen mit Verwendung elektrischer Ströme mussten solche ohne Stromanwendung vorausgehen, um über die normale Resorption des Eosins in verschiedener Konzentration durch die Froschhaut Aufschlüsse zu erhalten. Es lag die Absicht vor, soweit mit der Konzentration herabzugehen, bis eben keine oder nur spurenweise Resorption nachweisbar war und dann zu versuchen, ob durch Iontophorese eine solche in erhöhtem Masse eintritt.

(1) Die Eigenfluoreszenz der Galle ist so gering, dass dieser Faktor unberücksichtigt gelassen werden kann.

Versuche mit Eosin in verschiedener Konzentration (ohne Strom).

Konzentration.	Blut		Harn		Galle	
	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Geh. in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Geh. in 1/1000 mgr.
1/100 mol. . . .	1000	35	1500	50	70	2,5
	1000	35	1500	50	120	4
	1000	35	1500	50	1000	35
	1200	42	1500	50	1000	35
1/250 mol. . . .	90	3	200	7	700	25
	90	3	200	7	150	5
	90	3	200	7	1000	35
1/500 mol. . . .	40	14	50	2	0	0
	0	0	0	0	0	0
1/1000 mol. . . .	50	2	0	0	15	1
	70	2,5	60	2	70	2,5
	32	1	0	0	0	0

Somit wird von der Haut des Frosches aus Eosin in den Organismus aufgenommen und zwar bei den Konzentrationen von 1/100-1/250 sehr gleichmässig und unabhängig von individuellen Verhältnissen (1). Da vom Blute nur 0,4 ccm zur Bestimmung verwendet wurden, die Gesamtblutmenge eines Frosches von 40 gr. ca 3 gr. betragen dürfte, sind die in der Tabelle eingetragenen Werte mit 7,5 zu multiplizieren.

Es ergibt sich somit als Gesamt-Eosinmenge im Blute bei Verwendung von 1/100-mol Lösung 0,263 mgr., bei einer solchen von 1/250-mol 0,022 mgr. Ebenfalls sehr gleichmässig war die Eosinmenge im Harne, nämlich 0,05 mgr. bei der Verwendung von 1/100-mol. Lösung, 0,007 mgr. bei der von 1/250-mol.

(1) Es ist hierbei hervorzuheben, dass das Eosin im Organismus zum Teile reduziert werden kann und dann als Leukokörper vorhanden ist. Insbesondere tritt diese Reduktion bei dem mit der Galle ausgeschiedenen Anteile ein. (A. JODLBAUER u. G. BUSCK: Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., XV, p. 274). Diese Leukoverbindung wird aber bereits durch den Sauerstoff der Luft wieder rasch und ziemlich vollständig zu Farbstoff oxydiert, so dass der Fehler in der Bestimmung — insbesondere wenn die zu untersuchenden Flüssigkeiten vorher gut geschüttelt werden — unbedeutend sein dürfte.

Dagegen erwies sich der *Eosingehalt in der Galle als bedeutend schwankend*. Die Schwankungen betrugen zwischen 0,004-0,035 mgr. Es kann also der Eosingehalt der Galle zu einer vergleichenden Untersuchung nicht herangezogen werden.

Bei Verwendung von niederen Konzentrationen, nämlich $1/500$ und $1/1000$ -mol. sind die im Organismus aufgenommenen Farbstoffmengen schwankend. Als Höchstwerte ergaben sich 0,0025 mgr im Blute, 0,0025 mgr in der Galle, 0,002 mgr im Harn.

Es wurde daher mit Verwendung dieser niederen Eosinkonzentrationen versucht, ob *mit Hilfe des elektrischen Stromes eine ausgesprochene Steigerung der Absorption zu erreichen ist*. In Anwendung kamen Ströme von 1-2 M. Ampère. Bei einzelnen Versuchen war die mit Watte unwickelte Anode an dem Munde fixiert, bei anderen in den Magen eingebracht. Die Katode befand sich in der Lösung am Boden des Zylinders.

Versuche mit Eosin $1/500$ mol. und Strom (2 M. Ampère). Anode im Magen.

Konzentration.	Blut		Harn		Galle	
	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.
$1/500$ mol . . .	40	1,4	0		0	
	200	7	30	1	600	20
	—	0	—	0	—	0

Versuche mit Eosin $1/1000$ mol. und verschiedener Stromstärke.

Stromstärke.	Blut		Harn		Galle	
	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.
1 M-A. (Anode im Magen)	50	2	—	0	17	0,6
2 M-A. (Anode am Munde).	0	0,1	—	0	—	0

Eine Iontophorese war somit bei den Fröschen nicht nachzuweisen. — Es könnte nun sehr wohl möglich sein, dass bei diesen niederen Eosinkonzentrationen die Reaktion der Haut für die Resorption massgebend wäre. Wäre dieselbe sauer, so könnte an der Hautoberfläche die in Wasser unlösliche Tetrabromfluoresceinsäure ausfallen und auf diese Weise somit das Fehlen einer Iontophorese zu erklären sein. Deshalb wurden einige Versuche angestellt, bei denen der Eosinlösung Soda zugesetzt war.

Versuche mit alkalischer Eosinlösung von 1/1000 mol. ohne und mit Strom

	Blut		Harn		Galle	
	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.
Ohne Strom . .	120 nicht bestimmt	4,2	140	5	260	9
			0	0	22	0,7
Mit Strom (1 M. A.)	85	3	0	0	0	0
	40	1,4	0	0	16	0,6

Auch der Alkalizusatz ändert an der Tatsache nichts, dass eine Iontophorese des Eosin bei Fröschen nicht eintritt:

Versuche an Mäusen (Resorption von Eosin).

Die Versuchsanordnung war im Wesentlichen die gleiche wie bei den Fröschen und sie entsprach ganz der von SCHWENKENBECHER angegebenen Methode.

Der Aufenthalt der Mäuse in den Lösungen dauerte 6 Stunden bei Temperatur von 36° C unter Benutzung eines Brutschrankes, wobei für Feuchtigkeitssättigung der Luft Sorge getragen war. Die Anode war am Ohre, die Katode am Boden des Flüssigkeits-Cylinders angebracht. Die Stromstärke betrug 0,6 M. Ampère.

Versuche mit verschiedenen Eosinkonzentrationen ohne Strom.

	Blut		Harn		Galle	
	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.
1/50 mol. . . .	30	1,1	400	15	1500	53
	70	2,5	300	11	1500	53
1/100 mol. . . .	0	0	90	3,2	200	7
	0	0	60	2,1	300	11
	0	0	50	1,8	400	14
	0	0	50	1,8	300	11
	0	0	50	1,8	200	7
	0	0	65	2,3	250	9
1/250 mol. . . .	0	0	0	0	0	0

Hieraus ist ersichtlich, dass *die Absorption des Eosins durch die Haut bei den Mäusen weit geringer ist wie bei den Fröschen*. In Konzentrationen von $\frac{1}{250}$ mol. ist eine Aufsaugung nicht mehr nachweisbar. Bei Konzentration von $\frac{1}{100}$ ist im Blut kein Eosin wahrzunehmen, sondern nur in Galle und Harn. *Erst bei Konzentration von $\frac{1}{50}$ mol. ist auch im Blute Eosin zu finden und zwar beträgt die Menge, — da 0,4 ccm. Blut verwendet wurden, die Gesamtmenge des Blutes bei einer Maus von 20 gr. ca. 1,5 gr. beträgt, — das ca. 4 fache der protokollierten Werte, somit 0,004-0,01 mgr. Die Menge in Galle und Harn ist bedeutend grösser und zwar im Harne 0,0011-0,015 mg. in der Galle 0,053 mg.* Diese vermehrte Ausscheidung mit der Galle ist bei den Fröschen nicht aufgetreten.

Es wurden nun die Versuche mit $\frac{1}{100}$ mol. Eosin unter Einwirkung des elektrischen Stromes wiederholt.

Versuche mit Strom (0,6 M. A.).

Blut		Harn		Galle	
Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.	Nötige Verdünnung.	Somit Gehalt in 1/1000 mgr.
0	0	400	14	1000	35
200	7	200	7	900	32
0	0	300	11	1000	35
60	2	200	7	900	32
0	0	500	18	850	30

Somit gelang bei den Mäusen eine stärkere Einführung von Eosin durch die Haut mittels Iontophoresé, was besonders in der Abscheidung im Harne (Steigerung um das 5 fache) und in der Galle (Steigerung um das 3 fache) klar zu Tage tritt.

Versuche an Kaninchen (*Resorption von Eosin, Safranin und Methylenblau*).

Bei diesen Versuchen musste der Grösse der Tiere halber vom Einsetzen des ganzen Tieres in Eosinlösungen Abstand genommen werden und es kam nur eine kreisförmige Fläche von ca. 5 cm. im Durchmesser zur Verwendung.

An zwei sich entsprechenden Stellen der Flanke wurden die Haare mittels Calciumsulphydrat entfernt und nach sorgfältiger Waschung Wattebäusche mit verschiedenen konzentrierten Eosinlösungen aufgelegt, die mittels gewölbter Platinbleche etwas angepresst wurden. Die Erneuerung der Bäusche geschah alle $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ Stunde. Nach bestimmter Zeit

wurden die Tiere mit Chloroform getötet und die Hautschichte, Fascien und unterliegenden Muskelschichten makroskopisch und mikroskopisch auf Farbstoff untersucht, nachdem mit Seife und Alkohol die oberfläch sitzende, wieder abwaschbare Farbstoffmenge entfernt war.

Es zeigten sich *selbst nach 6 Stunden Einwirkung von 1/100 norm. Eosin-Lösung nur die oberflächlichsten, dem Absterben nahe oder bereits abgestorbenen Hornhautzellen schwach rot gefärbt*. In den tieferen Epidermisschichten, sowie an der Fascie und dem Muskel war nichts zu bemerken. Da Eosin ein saurer Farbstoff ist, dessen Lipoidunlöslichkeit — wie bereits erwähnt — Overton gezeigt hat, wurden auch noch basische Farbstoffe die im Gegensatz hiezu lipoidlöslich sind, in die Untersuchung einbezogen. *Aber weder mit Safranin noch mit Methylenblau traten intensivere Hautfärbungen auf*. Die direkt unter der Haut liegende Muskelschicht war stets frei von Farbstoff.

Es könnte vermutet werden, dass das Hautfett mit eine Ursache dieser geringen Resorption wäre. Um diesen Einwand auszuschalten, wurden den Tieren vor dem eigentlichen Resorptionsversuche Bäusche mit Alkohol, dann mit Aether 20 Minuten lang aufgelegt und es zeigte sich die Aufnahme an der mit Alkohol und Aether behandelten Stelle etwas grösser als an einer nicht vorher behandelten Hautpartie.

Um Anhaltspunkte über die beiderseitige Aufnahme zu haben, wurden gleichgrosse Stücke der Haut, sowie der Muskelschicht ausgeschnitten und in sehr verdünnte Natronlauge eingelegt und nach 12 Stunden die wiederum ausgezogene Eosinmenge bestimmt. (Bestimmung wie früher mittels so starker Verdünnung bis der Fluoreszenzkegel verschwindet.)

	Nicht vorbehandelt.	Vorbehandelt.
Haut	0,021 mgr.	0,028 mgr.
Muskel	0	0,007 mgr.

Ob aber die Auflösung der Hautfette Ursache hievon ist oder vielleicht die durch den Reiz eingetretene Hyperaemie muss dahin gestellt bleiben.

Bei den nun folgenden *iontophoretischen Versuchen* wurde der Strom durch die den Wattebäuschchen aufliegenden Platinbleche dem Tiere zugeführt.

Eosin 1/100 mol. (4 Stunden-Versuch).

Stromstärke.	Anode.	Katode.
10	Haut schwach rot, Fascie und Muskel ungefärbt.	Haut intensiv rot, ebenso Fascie und Muskel, an letzterem aber nur die oberflächlichen Schichten. Mikroskopisch sieht man die Muskelzellen selbst gefärbt.
5	Oberflächliche Hautpartie schwach rot: Farbe u. Muskel ungefärbt.	Bis in die Muskelschichte starke Färbung Mikroskopisches Bild wie vorher.

Somit ist durch *Iontophorese* eine *Steigerung der Aufnahme sowie ein tieferes Einführen des Eosin von der Katode aus ermöglicht*.

Nach den Eingangs erwähnten theoretischen Erwägungen müsste das gleiche mit den basischen Farbstoffen zu erzielen sein, nur mit dem Unterschiede, dass hiebei an der Anode das stärkere Eindringen stattfindet.

Die folgenden Versuche geben eine Bestätigung.

Safranin 1/100 mol. (4 Stunden-Versuch).

Stromstärke.	Anode.	Katode.
10	Hautschichte dunkelrot. Muskelschicht schwach gefärbt und nur an der Oberfläche. Mikroskopisch sieht man die Muskelzellen als solche gefärbt.	Hautschicht blassrot. Muskelschicht ungefärbt
2,5	Dasselbe Bild.	Dasselbe Bild.

Methylenblau 1/100 mol. (4 Stunden-Versuch)

5	Haut intensiv blau. In der Muskelschicht nur die oberflächlichen Zellen bläulich.	Haut etwas gefärbt. Fascie und Muskelschicht farblos.
---	---	---

Gleichgrosse Stücke von der Haut sowie vom Muskel an Anode u. Katode wurden ausgeschnitten u. 12 Stunden mit 6 ccm. einer 0,1 % ClH ausgezogen.

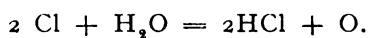
Die kolorimetrische Bestimmung ergab folgendes :

Anode.	Katode.
Haut : Farbe = 1/20000 molekular.	Haut : = 1/120000
Muskel : » = 1/800000 molekular.	Muskel : = 0

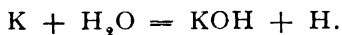
Ebenso wie das Eosin (als saurer Farbstoff) von der Katode aus intensiver und tiefer die Haut zu durchdringen vermag, findet dies bei Safranin und Methylenblau (basische Körper) von der Anode aus statt.

Somit ist der Beweis einer Iontophorese der Anilinfarbstoffe erbracht. Wie bereits einleitend erwähnt, soll es sich hierbei um das Wandern der Ionen von Pol zu Pol handeln, nämlich der positiv geladenen basischen Ionen von der Katode zur Anode und der negativ geladenen Säureionen von der Anode zu Katode.

Da der tierische Körper, infolge seiner mit Salzlösung imprägnierten Gewebe, den elektrischen Strom leitet, derselbe somit ein Elektrolyt ist, werden — worauf Leduc bereits hingewiesen hat — auch im Körper bei Durchleitung des Stromes die Ionen wandern und zwar die Anionen zur Anode, die Kationen zur Katode. Sind die Elektroden unangreifbar (z. B. als Platin), so geben die Anionen an der Anode ihre negative Ladung ab, werden mit dem Wasser in Aktion treten und ihre entsprechenden Säuren bilden.



Die ihre positive Ladung abgegebenen Kationen werden zu Alkalimetall, treten wiederum mit dem Wasser in Reaktion und entziehen ihm Hydroxylgruppen, wodurch Hauftritt.



Somit wird an der Anode eine Anhäufung von Säure, an der Katode eine solche von Alkali auftreten.

Es kann nun die Frage erhoben werden, ob nicht diese Veränderung der Gewebe durch den Strom das primäre bei der Iontophorese darstellt. Diese Frage war leicht dadurch zu lösen, dass vor dem Auflegen der Farbstoffbüschchen der Strom durch die Tiere geschickt wurde und erst nachträglich der Farbstoff ohne Stromzuführung zur Aufsaugung gebracht wurde. Im folgenden soll über diese Versuche kurz berichtet werden.

Resorptionsversuche mit vorhergehender Stromdurchleitung.

In einzelnen Versuchen wurden an der Anode, wie an der Katode gleichgrosse Stücke von der Haut wie vom Muskel ausgeschnitten, sodann 12 Stunden lang mit 6 ccm. Wasser extrahiert, wobei das Wasser bei Eosin schwach alkalisch, bei Safranin und Methylenblau schwach sauer gemacht wurde. Die angegebenen Zahlen bedeuten die Farbstoffkonzentration, die dem Farbenton des Auszuges entsprach.

Mit	Stromstärke	Anode	Katode
Eosin 1/100 mol.	10	Haut schwach rot, Muskulatur ungefärbt.	Haut intensiv rot, ebenso Fascie und Muskel. Von letzterem nur die oberflächlichen Schichten.
	2,5	Haut schwach rot. Muskel ungefärbt.	Haut intensiv rot, Muskel ungefärbt.
	1	Haut schwach rot. Muskel ungefärbt. Haut = 1/200000 mol. Eosin.	Haut rot. Muskel ungefärbt. Haut = 1/70000 mol. Eosin.
	0,2	Anode und Katode gleich.	
Safranin	10	Intensive Färbung der Haut, schwache Färbung der oberflächlichen Muskelschichte.	Schwache Färbung der Haut Muskel ungefärbt.
	2	Anode und Katode ziemlich gleich.	
Methylenblau 1/100 mol.	5	Haut intensiv blau. Schwache Färbung der oberflächlichen Muskelschicht. Haut = 1/40000 mol. Muskel = 1/800000 mol.	Haut blau. Muskel ungefärbt. Haut = 1/120000, Muskel = 0.

Somit ist, wenn der elektrische Strom vor dem Aufbringen der Farbstofflösungen durchgeleitet und erst dann der eigentliche Resorptionsversuch angestellt wurde, auch in diesem Falle das Eindringen der sauren Farbstoffe (Eosin) an der Katode, das der basischen Farbstoffe (Methylenblau und Safranin) an der Anode vermehrt.

Die eben mitgeteilten Versuche wurden für $1/100$ mol. Eosin und 10 M. Ampère auch *an Hunden bestätigt*; auch hierbei ist das vermehrte Eindringen des Eosins (als saurer Farbstoff) an der Katode zu sehen und zwar gleichgiltig, ob der elektrische Strom während der Resorption durchgeleitet wurde, oder ob die Durchleitung dem eigentlichen Resorptionsversuche vorausging.

Jedoch ist bei den Hunden die Färbung der epithelialen Zellen bedeutend geringer als bei den Kaninchen. Eine Färbung der unterliegenden Zellschichten trat nie ein.

Somit dürfte das Wesen der Iontophorese nicht im Hineintreiben der Ione zu suchen sein, sondern in der Veränderung der Haut, nämlich der Anhäufung von Anionen an der Anode, die nach Abgabe ihrer elektrischen Ladung ihre entsprechende Säure bilden und der von Kationen an der Katode, die nach der Abgabe ihrer Ladung Hydroxyde bilden.

Zusammenfassung.

1. Die saueren Anilinfarbstoffe (Eosin) werden, trotz ihrer äusserst geringen Lipoidlöslichkeit, von der Haut der Warm- und Kaltblüter absorbiert und finden sich in messbarer Menge im Blute, in der Galle und im Harne.

2. Bei Fröschen ist nach 6-stündigem Aufenthalte in $1/100$ mol. Lösung bei Zimmertemperatur im Blute 0,26 mgr. und im Harne 0,05 mgr. Eosin vorhanden. Der Eosingehalt in der Galle ist sehr schwankend.

3. Bei Mäusen betrug der Eosingehalt nach ebensolangem Aufenthalte in einer $1/50$ mol. Lösung bei Körpertemperatur im Blute 0,004-0,01 mgr., im Harne 0,001-0,0015 mgr., in der Galle 0,053 mgr.

4. Hieraus ist zu ersehen, dass bei den Mäusen das im Blute vorhandene Eosin sehr rasch zur Ausscheidung mit der Galle gelangt.

5. Durch Verwendung von elektrischem Strome (Iontophorese) lässt sich die Aufnahme von Eosin durch die Haut bei den Kaltblütern nicht nachweisbar steigern, wohl aber bei den Warmblütern (Mäuse).

6. Diese vermehrte Aufnahme zeigt sich besonders im Harne (6 fache Menge) und in der Galle, während das Blut keine oder nur äusserst geringe Vermehrung des Eosingehaltes aufweist. Letzteres steht wohl in Zusammenhang mit Punkt 4.

7. Sowohl die saueren Anilinfarbstoffe (Eosin) als auch die basischen (Safranin, Methylenblau) werden von der Haut der Kaninchen und insbesondere der Hunde nur sehr wenig aufgenommen; nur die oberflächlichen Epidermisschichten zeigen sich selbst nach mehrstündiger Einwirkung gefärbt.

8. *Unter dem Einflusse des elektrischen Stromes wird die Absorption viel stärker*, was sich einerseits in der intensiveren Färbung, anderseits in der Tiefenwirkung äussert. Entsprechend der Annahme einer Iontophorese tritt dies bei Eosin als sauerem Farbstoff an der Katode, bei Safranin und Methylenblau als basische Körper an der Anode auf.

9. Das *Wesen der Iontophorese* besteht nicht allein darin, dass die Anionen von der Katode aus, die Kationen von der Anode aus in den Körper gewissermassen hineingetrieben werden. Das Wesentliche besteht vielmehr *in den durch den Strom bewirkten Hautveränderungen*, nämlich Säurebildung an der Anode, Alkalianhäufung an der Katode. Denn eine Iontophorese tritt auch dann ein, wenn dem eigentlichen Resorptionsversuche die Durchleitung des elektrischen Stromes vorausgeht und erst dann die Resorption (aber ohne Strom) erfolgt.

10. Es wäre sehr wohl denkbar, dass durch die Verwendung der Iontophorese und die hiedurch hervorzurufende Steigerung der Aufnahmefähigkeit der Zellen für die Anilinfarbstoffe, die therapeutischen Erfolge mit den fluoreszierenden (photodynamischen) Stoffen bei Hauterkrankungen sich steigern liessen.

Jan. 1909.

Ueber die Wirkung des Lichtes auf Glukose und ihre Sensibilisierbarkeit durch fluoreszierende Stoffe,

VON

T. KUDO UND A. JODLBAUER.

Anschliessend an die Beobachtungen über die Wirkung der fluoreszierenden Stoffe im Lichte auf Zellen und Gewebe haben A. JODLBAUER und H. v. TAPPEINER (1) gezeigt, dass auch auf eine Reihe einfacher chemischer Verbindungen, die durch Licht allein kaum merkbar verändert werden, das System : Licht + fluoreszierende Substanz sich stark wirksam erweist. Es waren vor allem leicht oxydable Substanzen in den Bereich der Untersuchung gezogen worden, da es damals galt die Bedeutung des Sauerstoffes für die photodynamische Reaktion festzustellen.

Die untersuchten Körper (Arsenige Säure, Benzylalkohol, Salicylaldehyd, Pyrogallol, Indigo u. a.) erwiesen sich ohne Ausnahme als sensibilisierbar. Nur bei einem Körper, der Glukose, die im Lichte allein geschädigt wurde, konnte diese Schädigung durch den Zusatz fluoreszierender Stoffe nicht gesteigert werden. Aus den damaligen Protokollen sei eines hier hervorgehoben :

Schalenversuch mit einer Lösung von 0,2 % Glukose, 0,01 % Erythrosin, 0,3 % Soda. Dauer der Belichtung : 2 Tage in Sommersonne mit Sauerstoff Durchleitung. Zur Analyse kamen 25 ccm, wobei das Reduktionsvermögen nach Allihn bestimmt wurde. Die erhaltenen Cu-Mengen in gr. waren :

Dunkel	ohne	Erythrosin	0,0938
"	mit	"	0,0939
Hell	ohne	"	0,0885
"	mit	"	0,0881

(1) *Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Stoffe.* Leipzig (Verlag von F. C. W. Vogel), 1907. Seite 83.

Ebenso hat sich H. GÖTZ (1) mit der Frage der Sensibilisierbarkeit des Traubenzuckers beschäftigt und ebenfalls keine solche nachweisen können. Die teils mit frisch gefälltem Calciumhydrat teils mit Natronlauge alkalisch gemachte Glukose verbrauchte bei der Belichtung gleichgiltig, ob fluoreszierende Stoffe zugegen waren oder fehlten, die gleichen Mengen Sauerstoff und zeigte im Polarisationsapparate untersucht die gleiche Abnahme der Rechtsdrehung. Wie die Glukose verhielt sich auch die Fruktose.

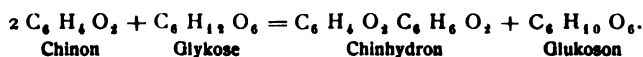
Diese Versuche sind insoferne sehr überraschend, als diese Körper als ziemlich leicht angreifbar bekannt sind.

So fand z. B. CLAUDE-BERNARD (2) die Zerlegung des Traubenzuckers im Blute.

Nach SCHEREMETJEWSKI (3) wird hiebei Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure gebildet. Ebenso wie Blut wirken alle wässerigen Organ-auszüge (RÖHMANN (4), SPITZER (5)). Ursache dieses Oxydationsprozesses sind Oxydationsenzyme (SIEBER (6)).

Ebenso ist die Bildung von Milchsäure bei der Einwirkung von Alkalien auf Zucker bekannt, dann die Spaltung durch Säuren in Acetaldehyd und Ameisensäure (WOHL, BUCHNER und MEISENHEIMER, SCHADE), ferner die Bildung von Acetol und Methylketol beim Kochen der Glukose mit Zinkcarbonat (LÖB (7)) u. s. w.

Ferner beobachteten CIAMICIAN und SILBER (8), dass aus Glukose bei Zugabe von Chinon unter Einwirkung des Lichtes Glukoson sich bildet nach der Gleichung



Wenn sie nämlich nach der Belichtung die schwarzen, verkohlten Massen entfernten und die Lösung im Vacuum concentrierten erhielten sie mit essigsaurem Phenylhydrazin Kristalle vom Schmelzpunkt von 204-205° C, die sie als Phenylglukosazon ansprachen. Dieser Schmelzpunkt kommt nach E. FISCHER's früheren und letzteren (9) Angaben dem reinen Phenylglukosazon zu.

(1) Inaug. Dissertation. München, 1907.

(2) Vorlesungen über Diabetes. 1878.

(3) Sitzungsberichte der k. sächs. Ges. f. Wissensch. 1868

(4) Centralblatt f. d. med. Wissenschaften. 1893, 849.

(5) Berliner klin. Wochenschr. 1894, 949.

(6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 484.

(7) Biochem. Zeitschr. 1908, 12, 78.

(8) Ber. d. deutsche chem. Ges. 1901, 34, 1535.

(9) Id. 1908, 41, 73.

Diese Beobachtung von CIAMICIAN und SILBER war die Veranlassung nochmals der Frage der Sensibilisierbarkeit der Glukose näher zu treten und zwar in erster Linie in der Richtung, ob nicht etwa bei Verwendung von Eosin oder Methylenblau auch ohne Zusatz von Chinon Glukoson sich im Lichte bilden könne.

I. — Versuche, ob Glukoson sich bildet.

Die Versuchsanordnung war folgende : Glasröhren von 50 cm. Länge und 2,5 cm. Durchmesser wurden mit je 100 ccm. 0,8 % Glukoselösung teils mit teils ohne Zusatz von Eosin oder Methylenblau gefüllt und in der Sonne verschieden lange Zeit belichtet. Natürlich wurden jedem Versuche Kontrollröhren mit gleicher Füllung, die aber mit Stanniol lichtdicht verschlossen waren, beigegeben. Nach der Belichtung erfolgte die Entfernung der Farbstoffe mittels Tierkohle, die Einengung der Lösungen im Vacuum bei Temperatur von höchstens 30° C und der Zusatz von essigsaurem Phenylhydrazin. Alle Proben trübten sich hierbei etwas und nach einiger Zeit sah man die Bildung von Kristallnadelchen, deren Menge aber wie folgende Protokolle zeigen äusserst gering war.

Versuch I.

Von 4 Röhren enthielten zwei 100 ccm. Glukose + 0,5 $\frac{1}{10}$ mol. Eosin, 2 weitere statt Eosin $\frac{1}{10}$ mol. Methylenblau. Je eine Röhre wurde belichtet. Belichtungsdauer : 7 Tage in der Sonne :

	Menge der Kristalle in gr.
Mit Eosin dunkel	Spuren
Mit " belichtet	0,004
Mit Methylenblau dunkel	Spuren
Mit " belichtet	0,0025

Versuch II.

Zu den obigen 4 Röhren kamen noch weitere mit Glukose allein. Belichtungsdauer : 13 Tage,

	Menge der Kristalle in gr.
Mit Eosin dunkel	0,0085
Mit " belichtet	0,013
Mit Methylenblau dunkel	0,0085
Mit " belichtet	0,012
Ohne Farbstoff dunkel	0,0085
" " belichtet	0,011

Hieraus ergibt sich, dass in den belichteten Proben sich etwas mehr Kristalle gebildet haben, als in den unbelichteten. Der Zusatz der fluoreszierenden Stoffe war belanglos. Ob es sich um Glukosonbildung handelt ist höchst zweifelhaft, da die Kristalle sich nicht sofort bildeten, sondern anfänglich nur eine Trübung eintrat. Eine genaue Schmelzpunktbestimmung war bei diesen kleinen Mengen unmöglich. Orientierende Bestimmungen mit den nicht weiter durch Umkristallisieren gereinigten Produkten ergaben einen Schmelzpunkt von 188°C .

II. — Bestimmung der Lichtschädigung alkalischer Glukoselösungen mittels Titrierung auf Alkaliverbrauch, ferner mittels Bestimmung des Reduktionsvermögens und der CO_2 -Entwicklung bei der Gärung.

In den folgenden Versuchen wurden wiederum Glukoselösungen, die mit Natriumhydroxyd alkalisch gemacht waren, in den vorher beschriebenen Röhren dem Sonnenlichte (Sommer) ausgesetzt teils mit, teils ohne Zusatz fluoreszierender Stoffe. Die Wärmewirkung wurde in allen folgenden Versuchen dadurch ausgeschaltet, dass die Röhren in eine Wasserwanne mit doppeltem Zulaufe und Ablaufe eingelegt wurden, wodurch die Höchsttemperatur $13,5^{\circ}\text{C}$, nicht überstieg. Die Wasserhöhe über den Röhren betrug 20 cm. Nach der Belichtung erfolgte die *Titration des verbrauchten Alkalis* mittels Schwefelsäure.

Versuch III.

3 Röhren enthielten je 100 ccm. 0,8 % Glukoselösung in $\frac{1}{20}$ norm. NaOH. Von diesen drei Röhren bekamen 2 einen Zusatz von Eosin, entsprechend $\frac{1}{2000}$ mol. im Gemenge. Eine weitere Röhre war nur mit 100 ccm. einer $\frac{1}{2000}$ mol. Eosinlösung beschickt. Nach 4 stündiger Belichtung wird mit $\frac{1}{20}$ norm. SO_4H_2 titriert. Sämtliche Röhren waren mit elektrolytisch dargestelltem O_2 gefüllt.

		Verbrauchte SO_4H_2 in ccm.	Alkali- abnahme.	Nach Abzug des auf die Eosin-Bleichung entfallenden Wertes
Glukose + Eosin.	belichtet	90	10	6
" " "	dunkel	94	6	6
Glukose ohne Eosin.	belichtet	96	4	4
Eosin allein.	"	96	4	—

Versuch IV.

Wiederholung des vorhergehenden Versuches, doch mit längerer Belichtung (14 Stunden).

		Verbrauchte SO_4H_2 in ccm.	Alkali- abnahme.	Nach Abzug des auf die Bleichung entfallenden Wertes.
Glukose + Eosin	belichtet	66	34	18
" "	dunkel	82	18	18
Glukose ohne Eosin	belichtet	81	19	19
" " "	dunkel	84	16	16
Eosin allein	belichtet	84	16	—

In beiden Versuchen ist sowohl im Lichte als im Dunkeln Alkali verbraucht worden und zwar zeigte sich bei lange dauernder Belichtung eine geringe Zunahme des Verbrauches durch Licht. Der Eosinzusatz war ohne Belang. Dass das Eosin allein ebenfalls Alkali verbrauchte, hängt mit der Bleichung und der hierbei auftretenden Säurebildung zusammen (A. JODLBAUER u. H. VON TAPPEINER (1)). Nach HEFFTER (2) sind die sich bildenden Säuren die Phthalsäure, Oxalsäure, Kohlensäure und Bromwasserstoffsäure.

Die genau neutralisierten Lösungen wurden nun ausserdem auf ihr *Reduktionsvermögen* geprüft, nachdem sie sämtlich auf ein bestimmtes Volumen (200 ccm) gebracht waren. Zur Analyse kamen je 25 ccm. Die Bestimmung geschah gewichtsanalytisch nach Allihn.

		Cu-Menge in mgr.	Somit Glukose in mgr.	Abnahme in % Dunkelversuch ohne Eosin = 0 gesetzt.
Glukose + Eosin	belichtet	173.1	88.5	5
" "	dunkel	179.6	91.9	1
Glukose ohne Eosin	belichtet	176.7	90.3	3
" " "	dunkel	182.0	93.1	0

Somit ist das Reduktionsvermögen durch die Belichtung etwas vermindert worden. Durch die Eosingegenwart trat eine Steigerung

(1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905, 82, 520.

(2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1905, 38, 3633.

dieser Verminderung um 2 % auf. Da aber das Eosin auch im Dunkeln die Glukose um 1 % schädigte muss die sensibilisierende Wirkung auch hierbei als äusserst gering bezeichnet werden.

Etwas grössere Ausschläge traten bei Verwendung noch stärkerer Lauge auf.

Versuch V.

0,9 % Glukose ist in $\frac{1}{4}$ norm. NaOH gelöst. Belichtungsdauer : 5 Stunden in der Sonne. Nach der Belichtung wurde genau neutralisiert und das Reduktionsvermögen nach Allihn bestimmt. Verwendete Lösung : 25 ccm.

		Cu-Menge in mgr.	Glukose in mgr.	Abnahme in %. Dunkelwert ohne Eosin = 0 gesetzt.
Glukose + Eosin	belichtet	383.3	203.2	7
" "	dunkel	406.5	216.7	1
Glukose ohne Eosin	belichtet	406.2	216.5	1
" " "	dunkel	410.0	218.7	0

Es wäre nun noch die Möglichkeit denkbar, dass die Schädigung der Glukose im Lichte grösser wäre als aus der Abnahme des Reduktionsvermögens zu schliessen wäre, dadurch nämlich, dass bei der Belichtung andere ebenfalls reduzierende Körper entstünden.

Es wurde deshalb noch ein Versuch angestellt, bei dem die Lichtschädigung aus der Abnahme der *Kohlensäureentzicklung bei der Gährung* bestimmt wurde.

Versuch VI.

4 Röhren wurden gefüllt mit 100 ccm. 8 % Glukose, in $\frac{1}{2}$ norm. NaOH gelöst. Je 2 Röhren erhielten einen Zusatz von 0,5 ccm. $\frac{1}{10}$ mol. Eosinlösung, je 2 einen solchen von Wasser. Eine weitere Röhre war gefüllt nur mit 100 ccm. $\frac{1}{2000}$ mol. Eosin in $\frac{1}{2}$ norm. NaOH. Belichtungsdauer : 14 Stunden. Nach dieser Zeit wurde mit $\frac{1}{2}$ norm. SO_4H_2 titriert, um den Alkaliverbrauch zu bestimmen.

		Verbrauchte ccm SO_4H_2 .	Alkali- verbrauch	Nach Abzug des auf die Bleichung entfallenden Wertes.
Glukose + Eosin	belichtet	76	24	21
" " "	dunkel	79	21	21
Glukose ohne Eosin	belichtet	78	22	22
" " "	dunkel	79	21	21
Eosin allein	belichtet	97	3	—

Nach der Neutralisation und Auffüllung sämtlicher Proben auf gleiche Volumina mit Wasser (Gesamtv. 190 ccm) wurden je 95 ccm. in die Meissl'schen Gärungskölbchen gebracht und mit ausgewaschener, aufgeschwemmter Hefe versetzt. Während der Gärung standen die Kölbchen im Thermostat bei 25,5° C. Die gebildete und durch die Ventile ausgetretene Kohlensäure wurde aus dem Gewichtsverluste der Kölbchen bestimmt.

		Gewichtsverlust in gr. nach dem		
		1. Tag.	4. Tag.	7. Tag.
Glukose + Eosin	belichtet	0,7720	0,9775	1,0185
" " "	dunkel	0,7040	1,0500	1,0800
Glukose ohne Eosin	belichtet	0,7720	1,0395	1,0665
" " "	dunkel	0,8040	1,0580	1,0880

Wird die im Versuche: Glukose ohne Eosin dunkel, gefundene Menge $\text{CO}_2 = 100$ gesetzt, so ist sie bei Glukose + Eosin belichtet = 93,4 %, Somit Schädigung in % = 6,6

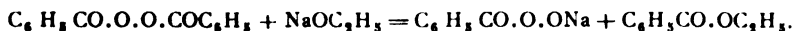
" " + " dunkel = 99,3 % " " = 0,7

" " ohne Eosin belichtet = 98,0 % " " = 2,0

Somit sind die früheren Versuchsergebnisse im wesentlichen bestätigt.

III. — Die Lichtwirkung auf Glukose bei Gegenwart von Peroxyden.

Schliesslich wurde noch versucht, ob sich die Wirkung des Lichtes auf Glukose durch Zugabe von Stoffen, die oxydierend wirken, steigern liesse, und es wurde hiezu ein Peroxyd gewählt, nämlich das Na-Salz des Benzoylwasserstoffsuperoxyds, das nach den Angaben von A. v. BAEYER und V. VILLIGER (1) aus Benzoylsuperoxyd und Natriumaethylat dargestellt wurde.



Nach diesen beiden Autoren kommt dem Körper ein sehr starkes Oxydationsvermögen zu. So fällt es aus nicht überschüssiger Iodkaliumlösung auch bei Gegenwart von Kaliumbicarbonat Iod aus und oxydiert Anilin zu Nitrobenzol. Sein Oxydationsvermögen steht in der Mitte zwischen dem des Wasserstoffsuperoxyd und des Caro'schen Reagens. Ebenso steht es in Bezug auf Reduktionsfähigkeit gegenüber Permanganat zwischen beiden.

(1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 1900, 33, 1569

Versuch VII.

Eine Lösung von ca. 0,16 % Benzoylwasserstoffsperoxyd wurde mit einer 1,8 % Glukoselösung zu gleichen Teilen vermengt und hievon wurden je 100 ccm in 2 Glasröhren gefüllt; 2 weitere wurden nur mit 0,9 % Glukoselösung beschickt. Je eine der beiden Röhren kam zur Belichtung, die andere wurde mit Stanniol lichtdicht verschlossen. Belichtungsdauer 1 Tag in der Sonne (Sommer).

Nach der Entnahme wurden die Lösungen mit dem Polarimeter untersucht. Sie zeigten alle dieselbe Ablenkung des polarisierten Lichtes. Nach Allihn zeigten sie folgendes Reduktionsvermögen. Zur Analyse verwendete Menge : 25 ccm.

		Cu-Menge in gr.	Glukose in gr.
Glukose + Peroxyd	belichtet	0,4184	0 2235
" "	dunkel	0,4201	0.2245
" ohne "	belichtet	0,4186	0,2236
	dunkel	0,4205	0,2247

Somit hat die Zugabe von Benzoylwasserstoffsperoxyd die Oxydation der Glukose im Lichte nicht gesteigert. Die Lichtwirkung als solche ist in diesem Versuche — bei dem kein Alkali zugegen war — nur angedeutet. Verwendung grösserer Mengen von Benzoylwasserstoffsperoxyd ändert an dem Ergebnisse nichts. Der Einwand, dass der Zerfall des Peroxyds so rasch eingetreten wäre, dass gleich nach der Mischung mit der Glukose die Zerlegung stattgefunden hätte und somit bei der Belichtung gar kein Peroxyd mehr vorhanden gewesen wäre, ist dadurch hinfällig, dass selbst nach der Belichtung unzerlegtes Benzoylwasserstoffsperoxyd noch vorhanden war, allerdings in der belichteten Probe weniger als in der Dunkelprobe.

Um den Zerfall des Peroxyds noch zu steigern wurden bei den weiteren Versuchen die Lösungen alkalisch gemacht.

SCHÖNE hat bekanntlich die Katalyse von Peroxyd (Wasserstoffsperoxyd) in alkalischer Lösung beobachtet und studiert.

Hiedurch ist allerdings eine Abnahme des Reduktionsvermögens der Glukose eingetreten, jedoch gleichgiltig ob belichtet wurde oder nicht. Auf die Lichtwirkung als solche ist die Peroxyd Gegenwart belanglos.

Versuch VIII.

2 Röhren waren gefüllt mit 0,9 % Glukose + ca 1,5 % Benzoylwasserstoffsperoxyd (als Na-Salz) in $\frac{1}{10}$ norm. Natronlauge; 2 weitere mit der gleichen Lösung aber ohne Peroxyd.

		Cu-Menge in gr.	Glukose in gr.	Schädigung in % Dunkelversuch ohne P = 100 gesetzt.
Glukose + Peroxyd	belichtet	0,3724	0,1970	10
" + "	dunkel	0,3725	0,1971	10
Glukose ohne Peroxyd	belichtet	0,4108	0,2192	0,4
" " "	dunkel	0,4122	0,2200	0

Versuch IX.

Dieselbe Anordnung; jedoch tritt an Stelle der $\frac{1}{20}$ norm. Natronlauge eine $\frac{1}{4}$ norm. Lösung.

		Cu-Menge in gr.	Glukose in gr.	Schädigung in % Dunkelversuch ohne P. = 100 gesetzt.
Glukose + Peroxyd	belichtet	0,3480	0,1832	16
" + "	dunkel	0,3484	0,1834	16
Glukose ohne "	belichtet	0,4052	0,2159	1,4
" " "	dunkel	0,4104	0,2189	0

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich dahin zusammenfassen :

1. Die sichtbaren Lichtstrahlen vermögen Glukose in alkalischer Lösung zu schädigen und zwar äussert sich die Schädigung in Abnahme des Reduktionsvermögens und Abnahme der Kohlensäurebildung bei der Gährung.
2. Diese Lichtempfindlichkeit der Glukose gegenüber den sichtbaren Strahlen lässt sich durch fluoreszierende Stoffe nur sehr wenig steigern. Die Sensibilisierung gelingt um so besser, je mehr Alkali vorhanden ist.
3. Glukoson — das sich bei Gegenwart von Chinon aus Glukose im Lichte bildet — entsteht in sensibilisierter Glukoselösung nicht oder höchstens spurenweise.
4. Peroxyde (Benzoylwasserstoffsperoxyd) vermindern das Reduktionsvermögen der Glukose, jedoch gleichgiltig, ob Lichtstrahlen einwirken oder nicht.

Janvier 1909.

**Contribution à l'étude de l'influence de la phloridzine
sur les éliminations urinaires
et spécialement sur celle du chlorure de sodium
chez le chien et le lapin,**

PAR

LE D^r G. MULS.

I. — Introduction.

L'étude de l'influence de la phloridzine sur le métabolisme urinaire a déjà fait l'objet de nombreux travaux. Je n'envisagerai que ceux qui ont trait à l'élimination des chlorures chez le lapin et chez le chien.

COOLEN (1) a analysé quotidiennement l'urine de 11 lapins avant et après l'administration de phloridzine donnée en injection hypodermique, soit sous forme de solution dans du carbonate de soude à 2 1/2 pour cent, soit sous forme de suspension dans l'huile d'olive ou dans un mucilage de gomme arabique. Dans ses très consciencieuses recherches, l'auteur a déterminé les quantités d'urée, de phosphates, de chlorure de sodium et de sucre éliminées dans l'urine de 24 heures recueillie chez des animaux placés dans des cages *ad hoc*. Les chlorures ont été dosés d'après la méthode de MOHR. COOLEN constate que, pendant la glycosurie provoquée par la phloridzine, il y a eu 7 fois une diurèse plus ou moins marquée; 3 fois, au contraire, la quantité d'urine éliminée par 24 heures a légèrement diminué; dans un cas, elle n'a pas subi de variations sensibles. La quantité absolue d'urée éliminée quotidiennement a augmenté 8 fois, a diminué 3 fois. La teneur centésimale en urée a augmenté

(1) P. COOLEN : *Contribution à l'étude de l'action physiologique de la phloridzine*. Arch. de pharmacod. 1895, t. 5, p. 267-328.

7 fois, a diminué 4 fois. La quantité absolue de phosphates a augmenté dans 5 cas, a diminué dans 5 autres cas et n'a pas varié dans le dernier cas. La teneur centésimale en phosphates a diminué 7 fois, a augmenté 3 fois, est restée 1 fois invariable. L'élimination journalière du chlorure de sodium a diminué chez 6 animaux et a augmenté chez 5. — La teneur centésimale des chlorures a subi les mêmes modifications, sauf dans une seule expérience, où elle n'a pas varié, alors que la quantité absolue de chlorure de sodium a légèrement diminué. COOLEN a réalisé des glycosuries d'une intensité et d'une durée très considérable. Malgré cela les résultats qu'il a obtenus paraissent démontrer que la phloridzine n'a pas chez le lapin, une influence ni bien considérable, ni bien nette sur les éliminations de l'urée, des phosphates et du chlorure de sodium par l'urine.

CUSHNY (1) signale, sans publier de protocoles expérimentaux relatifs à ce fait, que la quantité de chlorure de sodium éliminée par l'urine augmente pendant la glycosurie phloridzique chez le lapin.

RUSCHHAUPT (2) obtient une augmentation considérable de la teneur centésimale de l'urine en chlorure de sodium, après l'injection intraveineuse de 50 centigrammes de phloridzine chez le lapin. Dans la seule expérience publiée par cet observateur, un animal de 1700 gr. éliminait avant l'administration de phloridzine 1,4 cm.³ d'urine par heure, renfermant 0,12 pour cent de NaCl déterminé par la méthode de SALKOWSKI. Pendant l'heure consécutive à cette administration, il a éliminé 8,3 ccm. d'urine renfermant 0,47 pour cent de NaCl.

La diurèse atteint son maximum, 10,7 ccm., pendant la 2^{me} heure après l'injection de phloridzine; mais la teneur en chlorure de sodium n'est déjà plus aussi forte (0,30 %) que pendant la 1^{re} heure. Elle a été successivement de 2 en 2 heures de 0,15 % pour 2,8 cm.³ d'urine, 0,25 % pour 2,2 cm.³, 0,31 % pour 2,1 cm.³ (l'urine ne renfermait déjà plus de sucre). Pendant la 9^{me} heure après l'administration de la phloridzine, le lapin a éliminé 3,9 cm.³ d'urine contenant 0,24 % de chlorure de sodium et pendant les 2 heures suivantes 1,7 cm.³ renfermant 0,15 % de NaCl.

Les résultats expérimentaux obtenus chez le chien, sont bien plus contradictoires que ceux réalisés chez le lapin. Chez le chien à jeun, HAENISCH (3) aurait observé de la glycosurie sans polyurie et de l'azoturie.

(1) A. R. CUSHNY : *On diuresis and the permeability of the renal cell*. The Journ. of physiol. 1902, t. XXVII, pp. 429-450.

(2) W. RUSCHHAUPT : *Weiteres über die Kochsalzausscheidung beim kochsalzarmen Tiere*. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1902, t. XCI, pp. 595-598.

(3) N. HAENISCH : *Ueber experimentell zu erzeugenden Melliturie*. Inaug. Dissert. Erlangen. 1887.

OUCHINSKY (1) constate, après l'ingestion de 1 à 2 grammes de phloridzine, une légère diminution de l'élimination de l'urée.

Au cours de 12 expériences fort minutieusement conduites, COULEN (2) a constaté que, chez le chien, pendant la diurèse très nette produite dans tous les cas par la phloridzine, la teneur centésimale de l'urine en phosphates et en chlorures, a toujours subi une notable diminution ; il en a été de même de la teneur en urée, sauf dans un seul cas où elle a au contraire augmenté. La quantité absolue d'urée éliminée quotidiennement a toujours subi un notable accroissement ; ce même fait a été observé 10 fois sur 12 pour les phosphates et les chlorures.

En 1902, LÉPINE et MALTET (3) arrivent à d'autres résultats que Coolen. — Chez 2 chiennes recevant comme nourriture de la viande de cheval et de l'eau à discrétion, le rapport de NaCl à 100 d'urée variait entre 3,2 et 2,02. On a donné à ces animaux de 0,2 gr. à 0,4 gr. de phloridzine mêlée à la viande par kilogr. de poids corporel. Les doses faibles de phloridzine n'ont entraîné ni excrétion de sucre, ni modifications du rapport de NaCl à 100 urée. Les doses fortes ont amené par contre de la glycosurie et une augmentation nette du rapport qui a parfois dépassé 4. Cette augmentation de l'élimination du chlorure de sodium dans l'urine serait, d'après les auteurs, sous la dépendance de la glycosurie. En effet le rapport de NaCl à 100 urée a dépassé 7, après l'ablation du pancréas chez une autre chienne. Sous l'influence de la glycosurie due à la phloridzine, l'excrétion du NaCl est très augmentée par rapport à celle des autres éléments urinaires ; celle de l'acide phosphorique au contraire est fortement diminuée. LÉPINE et MALTET rapprochent ce fait des constatations de LÉPINE et AUBERT (4) qui ont montré que dans diverses conditions du rein, notamment après une contre-pression exercée sur l'uretère, il y a antagonisme entre l'excrétion des chlorures et celle de l'acide phosphorique.

La même année, SPIRO et VOGT (5) ont communiqué au 30^{me} Congrès

(1) OUCHINSKY : *Des échanges gazeux et de la calorimétrie chez les chiens rendus glycosuriques à l'aide de la phloridzine*. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1893, t. V, p. 545.

(2) Loc. citato.

(3) R. LÉPINE et MALTET : *Influence de la phloridzine sur l'élimination du chlorure de sodium*. — Compt. rend. hebd. des séances de la Soc. de biol. 1902, t. LIV, p. 404. — *Influence de la glycosurie produite par l'ablation du pancréas sur l'excrétion de NaCl*. Ibid. 404-405 — *Sur l'élimination des chlorures dans la glycosurie expérimentale*. Ibid. 921. — *Sur l'élimination de l'acide phosphorique dans la glycosurie expérimentale*. Ibid. 921-922.

(4) R. LÉPINE et P. AUBERT : *Contribution à l'étude de la sécrétion urinaire*. — Compt. rend. de la soc. de biol., 1886. T. XXXVIII, p. 13-14.

(5) K. SPIRO et H. VOGT : *Über Phlorhidzin und experimentelle Glycosurie*. — Verhandl. d. Congress f. innere Mediz. 1902, T. XX, p. 524-526.

allemand de médecine interne des faits d'où il résulte que chez des animaux auxquels on a injecté d'une façon continue du sucre dans les veines, immédiatement après l'injection intraveineuse de phloridzine, il se produit une diminution de la quantité d'urine avec diminution concomitante de l'élimination des chlorures et des phosphates : le point cryoscopique de l'urine ne subit pas de notables variations. Si l'on injecte du NaCl au lieu de sucre dans les veines, puis de la phloridzine, il se produit aussi une diminution brusque, mais passagère de la diurèse. Au contraire chez un animal n'ayant reçu ni sucre ni sel, l'injection intraveineuse de phloridzine amène une augmentation de la diurèse durant plusieurs heures. Il n'y a, d'après SPIRO et VOGT, aucun rapport entre l'élimination du sel et du sucre lors de la glycosurie phloridzique, alors que pour LÉPINE et MALTET le passage de la molécule relativement grosse de sucre faciliterait celui de la molécule plus petite de NaCl.

P. V. HUOT (1) constate que, chez le chien, la phloridzine provoque la diurèse. Malgré cette polyurie, il y a augmentation sensible des quantités d'urée, de chlorures et d'acide phosphorique.

LOEWI (2) et SOLLMANN (3) rangent la phloridzine parmi les diurétiques dont l'action sur l'élimination urinaire des chlorures peut être considérée comme nulle.

LOEWI pense que la phloridzine est une substance à action diurétique secondaire. Par suite de la formation de sucre aux dépens de molécules plus complexes et de l'élimination du glucose par les cellules des canalicules contournés, l'eau contenue dans l'urine provisoire venant des glomérules, qui est normalement réabsorbée par l'épithélium des canalicules contournés, serait retenue par le sucre. Il n'y aurait donc pas de diurèse proprement dite. L'urine formée dans les glomérules ne serait pas augmentée en quantité et la diurèse proviendrait uniquement de l'eau retenue par le sucre au niveau des canalicules contournés. Selon LOEWI, cette manière d'envisager les choses rend fort bien compte de ce que pendant la diurèse phloridzique, la quantité absolue de chlorure de sodium n'augmente pas dans l'urine, alors que ceci se produirait au contraire, d'après lui, chaque fois qu'il y a augmentation de la filtration au niveau des glomérules, comme par exemple sous l'influence des diurétiques salins.

(1) P. V. HUOT : *Recherches expérimentales sur l'action physiologique de la phloridzine*. Thèse. Bordeaux, 1903.

(2) O. LOEWI : *Untersuchungen zur Physiologie und Pharmacologie der Nierenfunction*. II. *Ueber das Wesen der Phloridzindiurese*. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1903, T. L, pp. 326-337. — V. E. ANDERSON und O. LOEWI : *Ueber den Mechanismus des Harnstoffdiurese*. Ibid. 1905, t. LIII, pp. 47-55.

(3) TORALD SOLLMANN : *The effect of diuretic, nephritic poisons and other agencies on the chlorides of the urin*. The Americ. Journ. of physiol. 1903, t. IX, pp. 425-452.

D'après SOLLMANN la phloridzine, de même que la caféine, ne diluerait pas le sang et n'augmenterait pas la teneur du sérum en chlore. La phloridzine rendrait le rein perméable seulement pour le sucre, de la même manière que certains poisons rénaux amènent le passage d'albumine dans l'urine, sans que pour cela la perméabilité rénale vis-à-vis des divers constituants de l'urine normale, et notamment du chlorure de sodium, subisse de notables modifications.

SOLLMANN a constaté que le glucose diminué la teneur centésimale en chlore de l'urine, tout en augmentant, par suite de son pouvoir diurétique, la quantité absolue de chlore éliminée. Ceci ne cadre guère avec l'hypothèse émise par LOEWI. Lorsqu'il y a diminution de la teneur centésimale en chlorures de l'urine, ainsi que le produisent l'urée et le glucose, cela provient uniquement selon SOLLMANN de la sécrétion d'une urine pauvre en chlorure de sodium au niveau des glomérules et non pas d'une dilution secondaire par de l'eau ou d'une réabsorption de chlorures dans les canalicules contournés. Le facteur essentiel qui amène cette diminution de la teneur chlorurée de l'urine, est pour cet auteur la diminution de la quantité de chlorure de sodium se trouvant à l'état libre dans le sang et non pas la quantité absolue de sel libre et combiné qui y est en réalité contenue.

Si l'on calcule, ainsi que l'ont fait ASHER (1) et BIBERFELD (2), la teneur centésimale en NaCl de l'urine avant et après l'administration de phloridzine dans les 3 expériences de LOEWI, on constate dans chaque cas une diminution très nette de cette teneur centésimale, alors que les quantités absolues de chlorure de sodium éliminées par l'urine n'ont guère subi de modifications. Ceci ne plaide certes pas en faveur de la théorie de LOEWI, d'après laquelle dans la diurèse phloridzique la concentration de l'urine au niveau des canalicules contournés ne s'effectuerait plus, ainsi que c'est sinon le cas, ou serait tout au moins fortement entravée. Si l'on veut se rallier à cette hypothèse, on est obligé d'après ASHER de supposer, en outre, qu'il se passe bien une filtration d'un liquide à teneur en chlorures augmentée au niveau du glomérule, mais qu'au niveau des canalicules les chlorures sont réabsorbés sans que l'eau le soit.

En se basant sur les recherches de LOEWI (3) et sur celles de PAVY,

(1) LEON ASHER : *Beiträge zur Physiologie der Diurese. IV Mitt. Kritik diuretischer Versuche.* Zeitschr. f. Biol., 1903, t. XLVI, p. 61-76.

(2) JOH. BIBERFELD : *Beiträge zur Lehre von der Diurese. XII. Die Kochsalzausscheidung während der Phloridzindiurese.* Pflüger's Arch. f. d. ges. physiolog. 1906. T. 112. pp. 398-412. XIII. *Ueber die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsekretion.* 1907, Ibid., t. 119, pp. 341-358.

(3) O. LOEWI : *Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nieren-*

BRODIE et SIAU (1), desquelles il paraît résulter que la phloridzine amènerait une production de dextrose dans l'épithélium des canalicules, ASHER pense qu'on doit représenter la diurèse phloridzique comme provenant de l'excitation produite dans les cellules par la présence anormale de sucre, excitation qui provoquerait une élimination anormale d'eau. Les résultats mêmes de LOEWI parleraient donc d'après ASHER, bien plus en faveur du rôle sécrétoire des cellules des canalicules contournés qu'en faveur d'une réabsorption s'effectuant à ce niveau.

Il y a peut-être lieu de faire remarquer ici que TROPP (2) a démontré qu'il peut se produire une augmentation de la teneur en chlorure de l'urine sans augmentation de la diurèse totale.

FREY (3), sur les recherches duquel je reviendrai tantôt, croit que la façon dont Loewi envisage les choses, n'est pas absolument exacte. Il se pourrait en effet, d'après FREY, que par suite de la présence de sucre difficilement résorbable, les chlorures plus facilement diffusibles passent de l'urine dans le sang au niveau des canalicules, empêchant ainsi de voir l'augmentation de l'élimination du chlorure de sodium dans l'urine provisoire, au niveau des glomérules. Cette réabsorption des chlorures de l'urine provisoire vers les cellules des canalicules contournés est admise ainsi qu'on le voit, par divers auteurs, entre autres par CUSHNY (4), SOLLMANN (5) etc.

Les conceptions de LOEWI ont donc été fortement battues en brèche. Il faut toutefois reconnaître que certains arguments peuvent être invoqués à leur appui.

Tout d'abord, SCHMID (6) a constaté que si l'on injecte dans les veines d'un chat, d'un chien ou d'un lapin de l'ovalbumine, c'est à dire une protéine étrangère à l'organisme, celle-ci est éliminée par les glomérules rénaux. Cette élimination est augmentée par les diurétiques salins et par

function. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 1902, t. XLVIII, p. 410-438. — *Grösse der Zuckerausscheidung im Phloridzindiabetes.* Ibid, t. XLVII, p. 56-67. — *Zur Kenntnis des Phloridzindiabetes.* Ibid., 1901, t. XLVII, p. 48-55.

(1) F. W. PAVY, T. G. BRODIE, R. L. SIAU : *On the mechanism of phloridzin-glycosuria.* Journ. of physiol., 1903, t. XXIX, pp. 467-491. — Communication prélim. in *Lancet*, avril 1907.

(2) E. TROPP : *Das Scheidevermögen der Niere für Kochsalz und eine Anwendung der Aktivitätsmethode hierauf.* Zeitschr. f. Biol., 1903, t. 45, pp. 143-181.

(3) E. FREY : *Der Mechanismus des Phloridzindiurese.* Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., 1906, t. 115, p. 204-222.

(4) A. R. CUSHNY : *On saline diuresis.* *Proceedings of the Americ. physiol. Soc.* 30-31 dec. 1901. The americ. Journ. of physiol., 1901, t. VI, p. 17 et 18.

(5) E. SOLLMANN : *The mechanism of the retention of chlorides, a contribution to the theory of urine excretion.* The americ. Journ. of physiol., 1902, t. LIII, p. 155-174.

(6) J. SCHMID : *Ueber den Ausscheidungsort von Eiweiss in der Niere.* Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., 1905, t. XXXIII, pp. 419-427.

la caféine, mais pas par la phloridzine. Les quantités d'urée et de chlorure de sodium excrétés par la voie rénale ne subissent pas de variations sensibles dans ce cas. Or, l'albumine doit certes être rangée parmi les substances difficilement diffusibles. Dès lors, il n'est guère probable que sous l'influence de la phloridzine, il se produise une réabsorption d'albumine au niveau des canalicules contournés. Par analogie, on est tenté jusqu'à un certain point d'appliquer le même raisonnement au chlorure de sodium et à se rallier par conséquent, à l'hypothèse ingénieuse de LOEWI. Toutefois, rien ne me paraît autoriser ce rapprochement, le chlorure de sodium étant bien plus diffusible que l'albumine.

PAVY, BRODIE et SIAU ¹⁾ ont, d'autre part, montré que vingt secondes environ après l'injection dans la jugulaire de 5 à 10 centimètres cubes d'une solution à 2 ‰ de phloridzine dans du liquide physiologique, la pression sanguine subit une chute rapide, persistant pendant 2 à 3 minutes. En même temps que cette baisse de la pression sanguine, le tracé oncométrique dénote une diminution du volume des reins, d'origine purement passive d'après eux. La phloridzine n'amènerait donc pas de dilatation des vaisseaux rénaux.

Les physiologistes anglais font remarquer que dans toutes les diurèses, où le volume du rein augmente et où il se produit une dilatation des vaisseaux rénaux, on peut considérer que les glomérules sont le siège de l'activité diurétique et que celle-ci est due à un accroissement de la filtration s'effectuant à leur niveau. Or, aucune de ces conditions ne se trouve réalisée dans la diurèse due à la phloridzine.

Aussi celle-ci ne peut dépendre, pour PAVY, BRODIE et SIAU que d'une action propre des cellules même du rein.

Des recherches de TRAMBUSTI et NESTI ⁽²⁾, de KOSSA ⁽³⁾, de SEELIG ⁽⁴⁾, d'HUOT ⁽⁵⁾, il semble résulter que l'administration prolongée de phloridzine altère la structure des cellules des canalicules contournés, tandis que les cellules des glomérules continuent d'ordinaire, à garder une apparence normale.

L'action de la phloridzine s'exerce par conséquent vraisemblablement sur les cellules des canalicules contournés. Il ne faut certes pas mécon-

(1) Loco citato.

(2) A. TRAMBUSTI und G. NESTI : *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Phloridzindiabetes*. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol., 1893, t. XIV, pp. 341. — *Il diabete da phloridzin*. Lo Sperimentale, 1893.

(3) J. v. KOSSA : *Die Wirkung der Phloridzin auf die Nieren*. Zeitschr. f. Biol., 1900, t. XL, pp. 324-332.

(4) SEELIG : *Ueber Phloridzindiabetes*. Deutsche med. Wochenschr., 1900, t. 26, pp. 705-709.

(5) HUOT : loc. cit.

naître que les constatations microscopiques, sur lesquelles s'appuient en partie PAVY, BRODIE et SIAU ne sont pas à l'abri de toute critique, ainsi que COOLEN l'a judicieusement mis en lumière pour les recherches de TRAMBUSTI et NESTI, considérations qui s'appliquent, d'ailleurs, aussi aux recherches de KOSSA, mais toutefois pas à celles de HUOT. Malgré tout, l'ensemble des faits relatés dans l'excellent mémoire de PAVY, BRODIE et SIAU se trouve entièrement d'accord avec les idées émises par LOEWI.

Bien qu'on ne puisse nier que de nombreux résultats expérimentaux, entre autres ceux de BRODIE et CULLIS (1) par exemple, ne se concilient pas avec la théorie de LUDWIG (2) et ne paraissent guère pouvoir être expliqués qu'en admettant le rôle sécrétoire des cellules, tant des glomérules que des canalicules contournés, je ne crois pas devoir envisager d'une manière plus approfondie pour le moment les opinions énoncées avec tant de talent par LOEWI. — Les recherches de Loewi ont en effet, été reprises par BIBERFELD (3) qui a examiné d'heure en heure l'urine et en a déterminé la teneur en chlorures par la méthode de VOLHARD-SALKOWSKI.

Or cet observateur, en se basant sur 16 expériences faites chez le chien, arrive à de tout autres constatations que LOEWI et SOLLMANN. Dans la plupart des cas, la teneur absolue et centésimale de l'urine a rapidement diminué, de telle sorte qu'après un laps de temps variable et parfois même de suite, l'urine ne contenait plus que des traces de chlorure de sodium; dans une seule expérience et tout à fait par hasard semble-t-il, l'élimination du chlorure de sodium n'a pas subi de modifications pendant les deux premières heures qui suivirent l'administration de la phloridzine, mais pendant les heures suivantes l'élimination du sel a diminué jusqu'au $\frac{1}{4}$ et même au $\frac{1}{6}$ de la quantité initiale.

BIBERFELD explique les contradictions existant entre ces résultats et ceux de LOEWI par la trop courte durée d'observation dans les expériences de ce dernier auteur.

LOEWI et NEUBAUER (4) ont contesté l'interprétation donnée par BIBER-

(1) T. G. BRODIE and W. CULLIS : *On the secretion of urine*. The Journ. of Physiol., 1906, t. 34, p. 224-249.

(2) V. SCHEEL (*Recherches anatomiques sur la sécrétion rénale*. Bibliothek fur Laeger. October 1907. Référ. dans la Semaine médicale, 1908, t. 28, p. 22) a montré, au cours de recherches des plus intéressantes, que l'hypothèse de Ludwig contient certes une notable part de vérité, mais qu'il est probable que l'épithélium canaliculaire possède encore d'autres fonctions que celles qui lui sont attribuées dans cette théorie.

(3) Loc. citat.

(4) O. LOEWI et NEUBAUER : *Über Phloridzindiurese und über die Beeinflussung der Phloridzinzuckerausscheidung durch Diuretica*. Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1908, T. LIX, pp. 57-63.

FELD à ses résultats. De l'examen critique des données recueillies par BIBERFELD et de leurs propres expériences, LOEWI et NEUBAUER concluent que l'administration sous-cutanée de 1 gramme de phloridzine chez un chien de 12 1/2 kilos n'amène aucune modification de l'élimination des chlorures dans l'urine, même lorsqu'on introduit dans le tube digestif de grandes quantités de solution de chlorure de sodium. Des protocoles expérimentaux de LOEWI et NEUBAUER, il me paraît toutefois résulter si pas ou guère de diminution de la quantité absolue de chlorures éliminée par l'urine après l'administration de phloridzine, tout au moins une diminution de leur quantité centésimale.

En effet, dans le second protocole relaté par LOEWI, on voit déjà dès la 2^{me} heure une diminution progressive des chlorures. Même si l'on admettait avec LOEWI qu'immédiatement après l'administration de phloridzine il ne se produit aucune modification dans la quantité de sel éliminée (ce que les expériences de BIBERFELD l'amènent à contester), on n'est pas autorisé, d'après BIBERFELD, à considérer cet état transitoire comme caractéristique de la diurèse phloridzique.

Dans les deux expériences de SOLLMANN, la durée d'observation a aussi été fort minime (40 minutes dans le seul protocole publié) et on doit leur appliquer les mêmes critiques qu'à celles de LOEWI. De plus, les chiffres de cette expérience (expérience XIV, page 441) semblent même démontrer qu'il s'est produit une diminution de la teneur centésimale en chlorures, immédiatement après l'injection intraveineuse de la solution aqueuse à 4 ‰ de phloridzine. Remarquons encore la très forte et passagère diurèse obtenue dans cette expérience; après 20 minutes, il paraît même se produire une diminution notable de l'élimination urinaire.

BIBERFELD (1) combat, du reste, complètement les conclusions de LOEWI et NEUBAUER et maintient l'interprétation de ses résultats expérimentaux telle qu'il l'a exposée dans ses premiers travaux.

D'après BIBERFELD, la diurèse phloridzique doit être comparée à la diurèse par l'eau, où, selon les recherches de RUSCHAUP (2), le chlorure de sodium disparaît presque complètement de l'urine.

Avec tous les diurétiques, BIBERFELD a constamment observé une diminution de concentration de l'urine parallèle à la diurèse; ceci n'est toutefois pas toujours le cas pour la phloridzine.

Bien que BIBERFELD, d'accord avec FILEHNE (3), pense avec raison

(1) JOH. BIBERFELD : *Beiträge zur Lehre von der Diurese. XIV. Bemerkungen zur Theorie der Nierensecretion.* — Pflüger's Archiv, 1908. t. 120, pp. 261-274.

(2) RUSCHAUP : *Loco citato.*

(3) W. FILEHNE : *Beiträge zur Diurese. Vorbemerkung.* Pflüger's Archiv. f. die ges. Physiol., 1902. t. 91, pp. 567-568.

qu'on ne doit pas s'obstiner à vouloir interpréter à toute force les faits constatés dans l'étude de l'action des diurétiques, d'après l'une des deux théories classiques de la sécrétion rénale, celle de LUDWIG et celle de HEIDENHAIN, il croit que la diminution des chlorures dans l'urine, sous l'influence de l'administration de la phloridzine s'explique plus aisément par la théorie sécrétoire. La phloridzine provoquerait une excitation des cellules de l'épithélium des canalicules contournés, entraînant une sécrétion d'eau et de sucre par les cellules. La phloridzine n'agirait directement ou indirectement sur les glomérules qu'en empêchant l'élimination de chlorure de sodium à ce niveau.

Dans une série de travaux parus dans ces dernières années, FREY (1) développe des considérations des plus importantes sur la façon d'agir des diurétiques. On peut se représenter qu'un liquide analogue au sérum sanguin passe à travers les glomérules et qu'une fois parvenu dans les tubes contournés, il se concentre ou se dilue par départ ou arrivée d'eau. C'est la pression sanguine qui presse en quelque sorte l'urine provisoire à travers la paroi des glomérules et qui fait passer l'eau à travers les cellules des canalicules contournés de l'urine vers le sang ou inversement. Si la pression du liquide contenu dans les canalicules l'emporte sur celle du sang, l'eau passera dans le courant sanguin, tandis que si elle est plus faible ou à peu près la même, l'eau ira du sang vers l'urine. La pression sanguine agit donc indifféremment sur l'urine des canalicules et sur le second système capillaire sanguin entourant les tubes contournés. Cette pression du second système capillaire rénal peut se mesurer par la pression urétérale. Si, en effet, cette pression égale celle du sang qui agit sur l'urine des canalicules, le passage d'eau de l'urine vers le sang cesse et l'urine garde la concentration sanguine.

On peut rapprocher des idées développées par FREY, les faits si intéressants mis récemment en lumière par DEMOOR et par ses élèves (2).

(1) E. FREY : *Der Mechanismus der Salz und Wasserdiurese* Pflüger's Arch. 1906, t. 112, p. 71-127. — *Der Mechanismus der Koffeindiurese*, ibid. 1906, t. 115, pp. 175-203. — *Der Mechanismus der Phloridzindiurese*, ibid., 1906, t. 115, pp. 204-222. — *Der Mechanismus der Quecksilberdiurese*, ibid., 1906, t. 115, pp. 223-247. — *Die Hinderung der Wasserdiurese durch die Narkose*, ibid., 1907, t. 120, pp. 66-92. — *Was gibt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz zur Diurese ab? Ein Beitrag zur Lehre von der osmotischen Arbeit der Niere*, ibid., 1907, t. 120, pp. 93-116. — *Die Reaction der Niere auf Blutverdünnung*, ibid., 1907, t. 120, p. 117-136. — *Analogien zur Wasserdiurese; weitere Anhaltspunkte für eine gefäßverengernde Wirkung des Wassers auf die Niere*, ibid., 1907, t. 120, pp. 137-153. — *Eine Analogie zur Wasserdiurese in die Harnvermehrung nach Nervendurchtrennung*, ibid., 1907, t. 120, pp. 164-165. — *Die osmotische Arbeit der Niere*, Mediz. Klinik, 1907, p. 40-42.

(2) DEMOOR, PEISSER, BREUER, HENDRIX et RENALT : *Rôle de la pression osmotique dans les fonctions du foie, du poumon et des reins*. — Arch. intern. de physiol., 1906, t. IV, pp. 340-359. — *Rôle de la pression osmotique dans les phénomènes de la vie*

Leurs recherches démontrent que les phénomènes de la sécrétion rénale sont dûs à des facteurs multiples et loin d'être encore complètement élucidés. Elles font bien ressortir l'importance du rôle sécréteur des cellules rénales et des deux circulations veineuses du rein.

Si l'on part des considérations que je viens de rappeler brièvement, il faut admettre avec FREY que la diurèse peut se produire de deux façons : 1/ par l'augmentation de la sécrétion de liquide par les glomérules, c'est-à-dire par l'augmentation de l'urine provisoire; 2/ l'urine provisoire ne variant pas, par la diminution du passage d'eau de l'urine dans le sang au niveau des canalicules ou encore par le passage d'eau du sang vers l'urine. — Le premier mécanisme a lieu, lorsqu'on injecte dans les veines d'un animal des solutions salines concentrées. Le deuxième peut se produire lorsqu'on donne de l'eau à un animal. Dans la première espèce de diurèse, il s'agit d'une dilatation des vaisseaux des glomérules; dans la deuxième, d'une action de la pression sanguine s'exerçant dans le second système capillaire rénal.

On peut déterminer aisément ce qui se passe dans la diurèse, par suite de l'absorption d'un médicament :

Si l'urine provisoire augmente en quantité par suite d'une vasodilatation au niveau du glomérule, on le reconnaît en calculant la quantité d'urine provisoire, ce qui est facile si l'on connaît la quantité d'urine définitive et sa concentration. Pour savoir si la vasodilatation amène la diurèse ou si elle l'accompagne seulement, par exemple par suite d'une augmentation de l'activité des cellules rénales produisant une meilleure circulation, on devra examiner s'il se produit régulièrement une augmentation de l'urine provisoire dès que la diurèse survient ou seulement plus tard. Lorsque la diurèse et l'augmentation de l'urine provisoire seront exactement les mêmes, on pourra admettre que la vasodilatation est la cause de la diurèse, comme cela se produit dans la diurèse provoquée par les sels.

On peut concevoir avec FREY que la concentration de l'urine provisoire est sensiblement la même que celle du sang; dès lors on obtiendra la quantité d'urine sécrétée par un rein, si l'on multiplie la quantité d'urine définitive sécrétée par ce même rein pendant ce temps par le rapport $\frac{\text{concentration urine}}{\text{concentration du sang}}$ ou $\frac{\Delta \text{ de l'urine}}{\Delta \text{ du sang}}$, car les abaisséments du point cryoscopique sont proportionnels à la concentration.

animale. Mémoires publiés par la classe des sciences de l'Académie royale de Belgique, 1907 t. II, 2^e série, coll. in-8°. *Institut Solvay. Travaux du labor. de physiol.*, publiés par Paul Héger, 1907, t. VIII, fasc. III, pp. 103-212. — G. HENDRIX : *L'influence de la peptone sur les fonctions du rein*, *ibid* 1907, t. VIII, fasc. II, pp. 95-125. *Arch. int. de physiol.*, 1907, t. V, pp. 148-158. *Annales de la Soc. des sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 1907, t. XVI, f. 1-2; pp. 33-61.

La pression dans l'uretère est en rapport avec la concentration de l'urine, puisque toutes deux sont déterminées par le mécanisme du travail de concentration ou de dilution du rein. Si l'urine est diluée, la pression urétérale est haute; elle atteint le niveau de la pression sanguine dans le rein, dès que l'urine a la concentration du sang. La pression urétérale permet de mesurer la résistance des cellules épithéliales des tubes contournés au passage d'eau de l'urine dans le sang. Si la diurèse est due à une dilatation vasculaire, rien ne sera modifié à cette résorption d'eau et la pression urétérale ne s'élève pas ou peu par rapport à la normale. Si, au contraire, la diurèse est due à une augmentation de la résistance opposée par les cellules épithéliales des canalicules contournés, la pression urétérale augmentera par rapport à ce qu'elle était auparavant, comme cela se passe dans la diurèse provoquée par l'eau. FREY a donné la phloridzine en injection sous-cutanée ou intra-veineuse à des lapins ou à des chiens. En général il a administré 0,50 gr. à 1 gr. de substance dissoute dans du carbonate de soude à 1 0/0.

Voici les conclusions auxquelles il aboutit :

1/ Après l'administration de phloridzine, survient souvent une diurèse faible, comparativement à celle qui est réalisée à la suite des injections de diurétiques.

2/ La pression osmotique de l'urine baisse parfois très fort, même au dessous de celle du sang; parfois elle ne baisse que peu.

3/ La pression dans les uretères peut augmenter notablement par rapport à la normale.

4/ Il semble que la diurèse ne soit pas sérieusement influencée.

Interprétant ces différents faits, l'auteur trouve que, malgré la diurèse, l'urine provisoire n'est pas toujours augmentée, mais l'est parfois. Quelques fois cette augmentation n'est que consécutive à la diurèse. Celle-ci peut donc survenir sans vasodilatation concomitante au niveau des canalicules contournés. Le sucre joue peut-être un rôle dans ce processus, ainsi que le pense LOEWI, mais FREY n'a pu le démontrer.

D'autres fois, la diurèse est déterminée par une vasodilatation parfois relativement tardive. Il est certain en tout cas, que lorsque cette vasodilatation survient, elle est secondaire et provient d'une activité plus considérable des cellules rénales, amenant une meilleure circulation dans le rein.

Dans la diurèse par la phloridzine, la résistance au passage de l'eau dans le sang au niveau des canalicules contournés peut augmenter, ce qui se traduit par une augmentation de la pression urétérale. Tel n'est pas le cas dans la diurèse provoquée par les sels ou la caféine. Souvent la diurèse produite par la phloridzine est due à la fois à la dilatation vasculaire glomérulaire et à l'obstacle à la résorption de l'eau au niveau des canalicules contournés.

Je ne m'attarderai pas davantage aux considérations pathogéniques qui ont fixé l'attention des différents auteurs dont je viens de passer en revue les travaux. En présence des notables divergences signalées au cours de cet exposé, il m'a paru utile de reprendre tant chez le lapin que chez le chien, l'étude des modifications des éliminations urinaires en général et spécialement des chlorures sous l'influence de la phloridzine.

J'ai aussi essayé de rechercher si l'administration de chlorure de sodium modifie l'action de la phloridzine, mais, ainsi qu'on le verra plus loin, il est pour ainsi dire impossible de réaliser une rétention chlorurée chez ces animaux.

II. — Technique.

J'ai employé pour mes expériences des chiens et des lapins qui ont été mis en cage et dont l'urine a été recueillie toutes les 24 heures, ainsi que l'a fait COOLEN dans ses consciencieuses recherches.

Comme nourriture les chiens ont reçu quotidiennement des biscuits Spratt, les lapins des carottes (provenant toujours pour le même animal d'une même provision). De cette manière la teneur en chlorures de la nourriture n'a pas varié.

J'ai cru utile d'expérimenter sur ces deux espèces d'animaux. MAGNUS (1) et SOLLMANN ont, en effet, nettement démontré que le mécanisme de l'excrétion chlorurée diffère notablement chez eux. Il semble d'après les recherches de SOLLMANN, que, chez le lapin, les diurétiques parviennent à vaincre la résistance du rein à l'élimination du chlorure de sodium combiné dans le sérum à des protéines ou à d'autres substances (2). D'autre part, on sait que le lapin ne réagit pas comme le chien à l'administration de la phloridzine. Des expériences de VON MEHRING (3), KÜLZ et WRIGHT (4), CREMER et RITTER (5), COOLEN (6), il résulte qu'il faut

(1) R. MAGNUS : *Ueber Diurese*, IIe Mitteilung, *Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen*. Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmak., 1900, t. 44, p. 396-433.

(2) J. FORSTER : *Versuche über die Bedeutung der Aschebestandteile in der Nahrung*. Zeitschr. f. Biologie, 1873, t. IX, pp. 297-280.

(3) J. VON MEHRING : *Ueber Diabetes mellitus*. Zeitschr. f. klin. Mediz., 1888, t. XXV, pp. 405-423 ; 1889, t. XVI, pp. 441-446.

(4) E. KÜLZ und A. E. WRIGHT : *Zur Kenntniss der Wirkungen des Phloridzins resp. Phloretins*. Zeitschr. f. Biologie, 1890, t. 27, p. 181-214.

(5) M. CREMER und A. RITTER : *Phloridzindiabetes beim Hund und Kaninchen*. Zeitschr. f. Biologie, 1891, t. XXVIII, p. 459-465. — *Phloridzinversuche am Carenz-Kaninchen; ein Beitrag zur Lehre von der Entstehung von Traubenzucker im Organismus aus zerfallendem Eiweiss*. Zeitschr. f. Biologie, 1892, t. 29, p. 256-276.

(6) COOLEN : *Loco citato*.

des doses relativement considérables et des injections répétées de phloridzine pour provoquer la glycosurie chez le lapin, alors que celle-ci est facilement produite chez le chien tant par la voie stomacale que par les voies hypodermique ou intraveineuse.

La façon dont j'ai recueilli l'urine, diffère de celle employée par BIBERFELD, qui a procédé au cathétérisme deux heures avant l'injection de la phloridzine, puis 10 minutes, 1 heure 10, 2 heures 10 après l'injection et toutes les heures ensuite.

Désirant non pas me borner à la détermination de la teneur en chlorures de l'urine, mais à examiner d'une manière plus approfondie les diverses éliminations urinaires pour tâcher de mieux me rendre compte des modifications apportées par la phloridzine dans le métabolisme urinaire, je n'ai pu recourir à la manière de procéder de BIBERFELD, dont je ne méconnaissais aucunement les grands avantages.

Afin de connaître le plus exactement possible les différents éléments constituant la diurèse normale de mes animaux, j'ai procédé aux analyses quotidiennes de l'urine pendant au moins 5 jours, avant l'administration de la phloridzine, et j'ai pris la moyenne de ces résultats comme normale.

Aussi bien chez les chiens que chez les lapins, la phloridzine a été introduite soit par injection sous-cutanée en dissolvant généralement 1 ou 2 grammes de substance dans 10 cm³ d'eau additionnée d'un peu de carbonate de soude, soit en suspension dans l'eau au moyen de la sonde œsophagienne.

Je me suis attaché à doser les différents éléments urinaires par des méthodes évitant le plus possible les causes d'erreur si nombreuses inhérentes à ce genre de recherches.

Le dosage précis des *chlorures* étant le plus important de tous dans les présentes expériences, j'en parlerai avec quelques détails. J'ai employé à cet effet la méthode de DEHN (1), qui n'est, en réalité, qu'une modification de celle de VOLHARD. Dans mes premières expériences j'ai suivi exactement la technique indiquée par DEHN. Comme celle-ci est peu connue, je crois utile de la résumer ci-dessous :

10 cm³ d'urine sont mis dans une capsule en porcelaine de 100 cm³ de contenance. On place la capsule sur le bain-marie bouillant. On y ajoute peu à peu quelques grammes de peroxyde de soude pur, privé de chlore, finement pulvérisé, en ayant soin d'agiter de temps à autre pour éviter la formation d'écume. On évapore au bain-marie jusqu'à sécheresse. On redissout alors le contenu de la capsule dans 10 cm³ d'eau distillée qu'on acidifie ensuite au moyen d'acide nitrique jusqu'au moment où il ne se produit

(1) W. M. DEHN : *Eine Methode zur schnellen Chlorbestimmung*. Zeitsch. f. physiol. Chem., 1905, t. 44, p. 11-16.

plus de dégagement gazeux lors de l'addition d'une nouvelle goutte d'acide. On y ajoute comme indicateur quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de nitrate ferrique. Pour titrer, on prépare deux burettes. L'une contient une solution décimale de nitrate d'argent, l'autre une solution de sulfocyanure de potassium titrée de manière qu'un cm^3 de cette solution corresponde exactement à 1 cm^3 de solution de nitrate d'argent. On verse hors de la burette contenant la solution de sulfocyanure de potassium quelques gouttes jusqu'à apparition dans la capsule d'une couleur rouge intense qui doit persister. On agite et on ajoute goutte à goutte de la solution de nitrate d'argent jusqu'à disparition complète de la couleur rouge. En soustrayant le nombre de cm^3 de la solution de sulfocyanure de potassium employés A, du nombre de cm^3 de la solution de nitrate d'argent utilisés B, on a en grammes le NaCl contenu dans un litre d'urine.

Des expériences de contrôle m'ont démontré l'exactitude de cette méthode. Elle présente toutefois deux inconvénients : 1/ la longueur assez grande de l'évaporation au bain-marie, qui est bien plus considérable que ce qu'indique DEHN ; 2/ il faut un œil bien exercé pour saisir le moment de la disparition de la couleur rouge.

On peut éviter cette dernière cause d'erreur en procédant de la façon suivante qui nous a été proposée par notre distingué confrère, M. l'Agrégé E. ZUNZ. Au résidu de l'évaporation au bain-marie redissous dans l'eau et acidifié, on ajoute une quantité C de solution titrée de nitrate d'argent supérieure à celle nécessaire pour précipiter tout le chlore urinaire. On filtre, et on additionne le filtrat de quelques gouttes de la solution de sulfocyanure de potassium, jusqu'à persistance de la couleur rouge. On note le nombre D de centimètres cubes de sulfocyanure de potassium nécessaire à cet effet, et on le soustrait du nombre C de centimètres cubes de nitrate d'argent qu'on a ajouté à l'urine ; la différence $C-D=E$ correspond au nombre de centimètres cubes de la solution de nitrate d'argent utilisés. En multipliant E par 0.01 gr. on a la teneur en chlorure de 10 cm^3 d'urine calculée en NaCl. En opérant de cette manière, on constate bien plus facilement le virage que par le procédé original de DEHN. Je tiens toutefois à dire que si elle doit être préférée à la méthode de DEHN telle que je l'ai utilisée dans mes premières recherches, j'ai pu constater, dans une série d'expériences, que j'obtenais des résultats identiques par les deux façons de procéder.

Pour le dosage de l'urée j'ai employé l'uréomètre d'Yvon, qui se compose comme on sait, d'une cuve à mercure, d'un eudiomètre terminé par un robinet et d'un entonnoir gradué. On remplit la cuve et l'eudiomètre de mercure, jusqu'au robinet. On ouvre le robinet et l'urine pénètre, refoulant le mercure. On ferme le robinet et on verse dans

l'entonnoir 10 cm³ d'hypobromite de soude, qu'on fait pénétrer dans l'eudiomètre. L'urine et l'hypobromite se mélangeant, il se fait un dégagement d'Az à la partie supérieure, dont le volume a est lu dans la cuve à eau. On procède ensuite à un nouveau dosage en introduisant de la même façon 5 cm³ d'eau contenant 1 centigr. d'urée. On obtient b cm³ d'Az. La quantité d'urée contenue dans 2 cm³ d'urine est $\frac{a}{b}$, et dans 1 litre d'urine $\frac{500a}{b}$ centigr.

L'urine a été préalablement déféquée de la manière suivante : on prend un ballon jaugé de 50 cm³ dans lequel on verse successivement 10 cm³ d'urine, 10 cm³ d'eau distillée, 1 cm³ d'acide chlorhydrique et 5 cm³ d'une solution d'acide phosphotungstique à 10 %. Après 24 heures de repos, on remplit avec de l'eau distillée le ballon, jusqu'au trait de jauge, on filtre. 5 cm³ de filtrat correspondent à 1 cm³ d'urine.

Pour le dosage des *phosphates*, j'ai employé la méthode ordinaire à l'acétate d'urane, avec la teinture de cochenille comme réactif. On place dans une capsule en porcelaine 50 cm³ d'urine filtrée, on y ajoute 5 cm³ de la solution d'acétate de soude et quelques gouttes de teinture de cochenille. On porte le tout à l'ébullition. Aussitôt on verse goutte à goutte de la solution d'urane qui se trouve dans une burette graduée. On agite au moyen d'une baguette de verre. On cesse l'addition de nitrate d'urane dès que la coloration verte ne disparaît plus par agitation.

La présence de *sucré* a été recherchée dans l'urine tant par la méthode de FEHLING que par la méthode de la phénylhydrazine. Le sucre a été dosé polarimétriquement.

J'ai examiné par les procédés habituels si l'urine renfermait ou non de l'*albumine*.

Pour me rendre compte du degré de *concentration* urinaire, j'ai employé la cryoscopie, en me servant d'un mélange de glace pilée et de sel brut comme réfrigérant, en ayant soin d'éviter toute surfusion trop considérable. J'ai procédé aux calculs des formules cryoscopiques d'après la méthode de CLAUDE et BALTHAZARD de la façon indiquée dans l'excellent traité de GÉRARD (1).

III. — Expériences.

Mes observations ont été faites sur dix chiens et deux lapins, ce qui porte à douze le nombre des animaux mis en expérience. Mais plusieurs observations ayant été prises sur un même animal, le nombre des protocoles est en réalité plus considérable.

(1) E. GÉRARD : Traité des urines. *L'analyse des urines considérée comme un des éléments de diagnostic*. Paris 1907, 2^e édition. p. 161 et suivantes.

Chez les chiens, la phloridzine a été administrée soit en injection sous-cutanée, soit par la bouche, un ou plusieurs jours de suite. La solution de phloridzine dans l'eau additionnée de carbonate de soude ou la suspension aqueuse de ce glucoside a été donnée soit telle quelle, soit mélangée avec du chlorure de sodium.

Chez le lapin, la phloridzine a été donnée chez le premier animal en injection sous-cutanée soit pure, soit mélangée avec du sel ; chez le second animal au contraire, la substance a été introduite par la bouche soit pure soit mélangée à du sel.

Je donnerai d'abord le résultat des observations, puis j'envisagerai les conclusions qui me paraissent en résulter.

Chien A.

Sous l'influence d'une injection sous-cutanée de 1 gr. de phloridzine, l'élimination d'*urine* a diminué par rapport au jour précédent, le 1^{er} jour. Mais les jours suivants la courbe rentre dans la normale.

La *densité* augmente notablement le 1^{er} jour et encore un peu le 2^e jour. Ce phénomène dépend sans doute des quantités de sucre contenues dans les urines.

La quantité absolue d'*urée* éliminée augmente le 1^{er} jour (6,70) et se maintient à un chiffre élevé jusqu'au 4^e jour. Par contre, l'*urée* centésimale ne montre d'accroissement que le 1^{er} jour (2,40).

Les *phosphates* ne subissent aucune variation notable.

Le *NaCl* diminue d'une façon absolue et centésimale les deux premiers jours.

Le point cryoscopique Δ est élevé le 1^{er} jour.

Quant à la diurèse moléculaire totale et à la diurèse des molécules élaborées, elles ont augmenté les deux premiers jours, surtout par rapport au jour précédent.

Le taux des échanges moléculaires $\frac{\Delta}{S}$ diminue.

En résumé la phloridzine a provoqué une légère diminution de l'élimination urinaire. La densité de l'urine et la quantité absolue d'*urée* ont augmenté. Le sel a diminué. Les phosphates n'ont pas varié.

Chien B.

Chez ce chien, la phloridzine a été administrée à la même dose que chez le précédent et aussi par la voie sous-cutanée.

Voici les phénomènes observés :

Les *urines* ont diminué notablement les 2^e et 3^e jour.

La *densité* a augmenté le 1^{er} et surtout le 2^e jour, parallèlement à la quantité de sucre.

L'*urée* diminue nettement le 1^{er} jour tant au point de vue absolu que centésimal. Il en est de même des *phosphates* dont la diminution est assez sensible.

La quantité absolue de *NaCl* a subi une diminution manifeste les 2^e et 3^e jour, tandis que la quantité centésimale ne subit guère de modifications. Cette diminution de l'élimination du chlorure de sodium dans l'urine ne dépend donc que de la diminution de la diurèse.

Le point cryoscopique Δ est augmenté secondairement. — Les diurèses moléculaires ne subissent absolument aucune variation.

Quant au taux des échanges moléculaires $\frac{\Delta}{\delta}$, il semble qu'il soit augmenté légèrement le 2^e jour.

De l'analyse de ces faits, on peut conclure que la phloridzine a amené une diminution secondaire de la quantité d'urine, dont l'augmentation de densité paraît marcher parallèlement à la quantité de sucre passée dans l'urine. L'*urée* absolue et centésimale a diminué et il en est de même des *phosphates*. Mais, pour ce qui concerne le sel, il n'y a que la quantité absolue qui a diminué, phénomène qui ne permet aucune déduction précise. Et s'il semble y avoir eu une augmentation secondaire du Δ et du $\frac{\Delta}{\delta}$, en revanche aucune variation ne s'est manifestée du côté des diurèses.

Chien C.

Chez ce chien la phloridzine a été administrée par la bouche et par la voie sous-cutanée.

1/ Sous l'influence de l'administration de 1 gr. de phloridzine par la bouche, les *urines* tendent à baisser le 1^{er} jour et la *densité* augmente légèrement au début, alors que la présence du sucre n'est constatée que le 2^e jour.

L'*urée* absolue seule tend à baisser les trois premiers jours, puis augmente brusquement. Il n'y a rien de précis pour la quantité centésimale.

Aucune modification ne s'observe sous l'influence de la phloridzine pour ce qui concerne les *phosphates*.

Le *NaCl* diminue, tant au point de vue absolu que centésimal.

Le Δ augmente au début de l'expérience, mais les *diurèses* ne subissent aucune modification sous l'influence de la substance introduite.

Le $\frac{\Delta}{\delta}$ tend à diminuer au début.

En résumé, dans cette expérience, la phloridzine introduite par la voie buccale a amené une diminution de l'urine, dont la densité a augmenté mais pas parallèlement à la quantité de sucre; seule la quantité absolue d'*urée* a diminué; le sel a diminué et aussi le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$, alors que le Δ a augmenté.

2/ L'injection sous-cutanée de 1 gr. de phloridzine, n'amène aucune modification du côté de la quantité des *urines* dont la *densité* a cependant augmenté pendant 2 jours, augmentation en rapport avec la quantité de sucre décelée.

Alors que rien de net ne s'observe pour ce qui concerne l'*urée*, la quantité absolue et centésimale des *phosphates* tend à baisser. Il en est de même pour le *sel* dont la diminution (surtout si l'on considère l'élimination centésimale) est évidente pendant 2 jours.

S'il existe une légère augmentation du Δ au début de l'expérience, on ne peut affirmer qu'il en soit de même pour ce qui concerne les diurèses. Quant au rapport $\frac{\Delta}{\delta}$, il diminue.

En résumé, la phloridzine dans ce cas, a augmenté la densité des urines dont la quantité n'a pas varié; les phosphates, le NaCl et le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ ont diminué, alors que le Δ a augmenté.

Chien D.

Chez ce chien, l'injection sous-cutanée de 1 gr. de phloridzine donne une augmentation nette des *urines* le 1^{er} jour dont la *densité* a augmenté, augmentation en rapport approximatif avec la quantité du sucre.

Alors qu'aucune modification ne s'observe du côté de l'*urée*, la quantité centésimale seule des *phosphates* tend à diminuer le 1^{er} jour.

La quantité absolue de NaCl augmente le 1^{er} jour, puis revient à la normale et lui est même légèrement inférieure le 1^{er} jour; la teneur centésimale de l'urine en NaCl reste normale. Les variations absolues du NaCl sont donc simplement en relation avec celles de la quantité totale de l'urine éliminée quotidiennement.

Le Δ augmente secondairement, alors que les chiffres des diurèses augmentent. Il n'y a rien de précis pour ce qui concerne le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$.

En résumé, la phloridzine a augmenté la quantité des urines dont la densité s'est aussi accrue; l'*urée* centésimale a diminué, fait en relation avec l'augmentation de la diurèse; la quantité absolue de sel augmente au début; les *diurèses* sont augmentées et aussi le Δ , du moins secondairement.

Chien E.

Dans cette expérience, la phloridzine a été donnée une ou plusieurs fois de suite par la bouche, sans sel et avec sel, dans le but d'observer d'une façon plus précise les différents phénomènes.

1/ L'administration de 1 gr. de phloridzine par la bouche n'amène du côté des *urines* rien de spécial concernant la quantité, sauf une légère tendance à l'augmentation de la diurèse le 1^{er} jour. La *densité* semble très légèrement augmenter le 2^e jour alors qu'il n'y a que des traces de sucre.

Aucune modification ne s'observe du côté des *phosphates* ou de l'*urée*.

L'élimination de *NaCl* subit un léger accroissement du moins pour ce qui concerne la quantité absolue.

Quant au Δ il n'y a aucune modification et il en est de même des *diurèses*. Il y a une légère augmentation le 1^{er} jour du rapport $\frac{\Delta}{\delta}$.

2/ L'administration de 1 gr. de phloridzine pendant 3 jours ne donne pas plus de résultats que dans l'expérience précédente. Il n'apparaît pas de glycosurie immédiatement après les 3 jours d'administration quotidienne de cette quantité de substance.

3/ 2 gr. de phloridzine per os amènent une augmentation de la quantité des urines le 1^{er} jour, mais le chiffre de la densité ne varie guère, bien qu'il y ait une très légère glycosurie.

La quantité absolue d'*urée* augmente au début, alors qu'elle diminue dans sa quantité centésimale. Aucune variation ne s'observe du côté des phosphates.

La phloridzine a diminué la quantité absolue de *NaCl* les 2 premiers jours et aussi la quantité centésimale.

Le Δ augmente secondairement, alors que les diurèses augmentent déjà dès le 1^{er} jour et que le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ diminue.

Il semble donc que la quantité urinaire ait augmenté sous l'influence de la phloridzine et que le sel ait diminué. Aucun fait précis ne se dégage pour les autres éléments urinaires.

4/ Sous l'influence de l'administration de 2 gr. de phloridzine per os, 3 jours de suite, la quantité des *urines* ne subit aucune modification et la *densité* n'a pas varié, bien qu'il y ait des traces de sucre.

La quantité absolue et centésimale de l'*urée* tend à augmenter le 1^{er} jour, mais le chiffre des *phosphates* ne subit guère de modifications.

Les courbes absolue et centésimale du *NaCl* tendent à descendre pendant les 2 jours suivant la 1^{re} administration de 2 gr. de phloridzine, restent à ce niveau les 3^e et 4^e jours, puis remontent. La teneur centésimale en *NaCl* ne commence à descendre que le 2^e jour et atteint son maximum le 4^e jour, pour remonter ensuite.

Le Δ ne varie pas. Quant aux *diurèses*, elles augmentent secondairement.

Le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ diminue légèrement le 1^{er} jour.

De ce qui précède, il résulte que la quantité absolue de *NaCl* est diminuée pendant 2 jours et que la quantité centésimale subit à peu près la même variation.

5/ Dans le but de tâcher de rendre les faits plus précis, j'ai ajouté à la nourriture 0,20 de *NaCl* par jour.

Sous l'influence de cette addition de sel, les urines et la densité n'ont pas varié.

L'urée tant absolue que centésimale ne subit pas de modifications notables.

Les *phosphates* tendent à augmenter au point de vue absolu et centésimal.

Le *NaCl* s'accroît en quantité absolue pendant 2 jours, mais la quantité centésimale, tout en augmentant aussi, ne le fait que pendant 1 jour.

Il n'est pas possible de dégager de conclusion précise pour ce qui concerne les autres éléments urinaires.

6/ Dans cette expérience j'ai ajouté à la nourriture quotidiennement, outre les 0,20 de *NaCl*, 2 gr. de phloridzine (administrée donc per os).

Si la quantité des *urines* diminue sensiblement sous l'influence de ces substances administrées en même temps, la densité au contraire n'a pas varié, ce qui tient sans doute à l'absence de sucre.

L'urée absolue et centésimale augmente secondairement dans le 1^{er} cas et tout au début dans le 2^e cas. Bientôt toutefois les courbes tant de la quantité d'urine éliminée que de l'élimination de l'urée rentrent dans la normale.

Aucune variation précise ne s'observe du côté des phosphates. Les quantités absolues et centésimales de *NaCl* diminuent par rapport aux jours précédents.

Le Δ et le $\frac{\Delta}{s}$ ne sont guère influencés. Quant aux *diurèses*, elles diminuent un peu le 1^{er} jour.

Si maintenant, je compare ces résultats à ceux obtenus précédemment avec le sel seul, j'arrive à la conclusion suivante :

Malgré la phloridzine, la quantité des urines ainsi que leur densité n'ont pas varié. Cette substance n'exerce aucune action non plus sur l'élimination de l'urée et des phosphates. Mais le sel diminue sensiblement sous l'action de la phloridzine. Les autres éléments ne varient pas.

7/ Que se passe-t-il maintenant si à 0,20 de *NaCl*, j'ajoute d'abord 2 gr. de phloridzine, puis si je donne 2 fois 2 gr. de phloridzine seule ?

Les *urines* diminuent légèrement et leur densité augmente un peu au début, mais il n'y a que des traces de sucre.

La phloridzine amène une diminution nette de l'urée au début, le chiffre absolu étant bas le 1^{er} jour et le chiffre centésimal étant bas le 2^e jour seulement. — Rien de particulier pour les phosphates.

Sous l'influence de la phloridzine, le *NaCl* descend nettement pendant 3 jours au point de vue absolu, alors que au point de vue centésimal la descente n'est vraiment accentuée que le 2^e jour.

Quant aux *diurèses*, elles diminuent le 1^{er} jour.

En résumé chez ce chien, la phloridzine diminue la quantité des urines, après une dose forte; une dose faible tendant à amener la diurèse.

La densité varie généralement avec la quantité de sucre.

Si je m'en rapporte à l'expérience 7, l'urée absolue et centésimale semblent diminuer, mais aucun fait précis n'a pu être observé dans les autres cas.

Rien de précis non plus pour les phosphates. Le sel diminue sous l'action de la phloridzine, tant au point de vue absolu que centésimal, surtout si l'on s'en rapporte aux expériences 6 et 7.

Rien de net ne se dégage de l'observation des autres faits, les variations étant considérables. Cependant par rapport à l'expérience 5, les diurèses semblent diminuer dans les observations 6 et 7.

Chien F.

Cette expérience a été conduite d'une façon semblable à la précédente, la phloridzine ayant été administrée seule ou avec du sel, une ou plusieurs fois.

1/ 1 gr. de phloridzine per os, amène une descente des *urines* pendant 2 jours; la densité ne varie pas, mais il n'y a pas de sucre.

L'*urée* absolue diminue pendant 2 jours; la quantité centésimale baisse secondairement. — Rien du côté des phosphates. — Aucune variation pour le sel.

Rien de marquant non plus du côté de Δ et de $\frac{\Delta}{\delta}$; mais les diurèses baissent secondairement.

2/ 2 gr. de phloridzine per os, augmentent la quantité des urines dont la densité ne varie pas; il n'y a du reste pas de sucre.

L'*urée* absolue et centésimale tendent à augmenter, toutefois ces chiffres rentrent dans la normale.

Les diurèses augmentent par rapport aux jours précédents, tout en restant dans les limites normales, alors que le $\frac{\Delta}{\delta}$ descend.

Ces deux expériences ne donnent donc pas de résultats bien nets.

3/ Si je fais ingérer maintenant 3 jours de suite 2 gr. de phloridzine par os, les urines augmentent le 4^e jour, mais la densité ne varie que peu, malgré la présence de sucre pendant 4 jours.

La quantité absolue d'*urée* ne subit d'abord pas de modifications, puis augmente considérablement le 4^e et le 5^e jour. La quantité centésimale diminue d'abord, puis augmente notablement en présentant des oscillations.

Les phosphates ne subissent pas de variations.

La quantité centésimale de *NaCl* diminue très légèrement, phénomène pas aussi net pour la quantité absolue.

Le Δ augmente le 1^{er} jour, alors que le $\frac{\Delta}{\delta}$ ne subit guère de modifications. Les deux diurèses semblent augmenter le 4^e jour.

En résumé, il paraît y avoir concordance entre l'élimination de l'urée absolue et le chiffre des deux diurèses, qui augmentent le 4^e jour comme l'élément susdit. Mais il est peu probable que la phloridzine puisse produire ce phénomène, puisqu'elle ne semble avoir diminué la quantité absolue et centésimale de sel que le 1^{er} jour, cessant son action dès le lendemain.

4/ Je donne maintenant 0,20 de NaCl, 1 fois. L'urine diminue le 1^{er} jour, mais la densité ne varie pas.

L'urée absolue diminue pendant 2 jours, puis il se produit une décharge le même jour que celle de l'urine, c'est-à-dire le 3^e jour, mais l'urée centésimale varie d'une façon trop grande pour qu'on puisse en tirer une déduction sûre.

Les *phosphates* varient aussi d'une façon considérable dans leur élimination, ne permettant aucune conclusion nette. Il y a cependant élévation le 2^e jour pour la quantité absolue et le 1^{er} et le 2^e jour pour la quantité centésimale.

Le NaCl absolu augmente les 1^{er}, 2^e et 3^e jours. Pour la quantité centésimale, il y a ascension les 1^{er} et 2^e jour. — Le Δ augmente le 1^{er} jour.

Les deux *diurèses* s'élèvent graduellement vers le 3^e jour et le $\frac{\Delta}{\delta}$ s'accroît aussi peu à peu, mais le 1^{er} et le 2^e jour.

5/ Si maintenant à 0,20 NaCl, j'ajoute 2 gr. de phloridzine et que je donne ensuite 2 fois 2 gr. de phloridzine (expérience répétée) les urines montent secondairement tant la première fois que la deuxième, mais cette augmentation est surtout marquée la 2^e fois. — La densité est peu élevée pendant 2 à 3 jours, ce qui semble être en rapport avec la présence de sucre.

Alors que la 1^{re} fois il y a une augmentation dans la quantité absolue d'urée (1^{er} jour), la 2^e fois au contraire l'urée absolue tend à descendre les 3 jours où l'on administre la phloridzine, puis à regagner la normale. Au point de vue centésimal la 1^{re} fois il y a une légère descente du 2^e au 5^e jour par rapport aux jours précédents, le taux de l'élimination de l'urée restant toutefois supérieur à la normale le 5^e jour, mais dans l'ensemble il y a certes moins d'urée.

Dans la 2^e expérience, il y a une diminution nette de la proportion d'urée éliminée. Comparativement à l'expérience 4, on pourrait donc dire que la phloridzine retient l'urée plus ou moins longtemps. Mais il n'y a rien de précis malheureusement pour l'expérience précédente faite dans les mêmes conditions. On ne peut donc tirer aucune conclusion ferme.

Quant aux *phosphates*, alors que la quantité absolue est élevée pendant 3 jours, la quantité centésimale n'est élevée que le 2^e jour, pour la 1^{re} expérience. — Il n'y a aucun fait précis dans la 2^e expérience.

Pour ce qui concerne le sel, il n'y a rien de net et en tous cas pas de

rétenction, l'élimination se faisant comme normalement en 2 ou 3 jours, tant au point de vue absolu que centésimal.

L'élévation du Δ est un peu plus prolongée que normalement.

Les diurèses subissent de telles variations, qu'il n'est pas possible d'en tirer des déductions nettes. Il en est de même pour le rapport $\frac{\Delta}{\delta}$.

En résumé, les nombreuses variations de ces expériences ne permettent de tirer aucune conclusion bien fondée.

6/ Sous l'influence de 0,20 NaCl + 2 gr. de phloridzine, l'urée augmente d'une façon absolue pour atteindre le maximum le 5^e jour. Il en est de même des *phosphates*. — Comme il n'y pas de variations centésimales, les variations absolues sont en rapport avec la diurèse.

7/ Que se passe-t-il, si on donne 0,20 NaCl, 3 fois? — Les urines semblent augmenter, mais il n'y a rien pour la densité.

La quantité absolue d'urée monte aussi le 1^{er} jour, mais tous les chiffres centésimaux restent bas.

L'élimination absolue et centésimale des phosphates subit de grandes variations, sans caractère précis.

La quantité absolue de *sel* est forte surtout le 1^{er} jour et il en est de même de la quantité centésimale.

Le chiffre des *diurèses* est surtout élevé les 1^{er} et 3^e jour. Le Δ a un chiffre élevé le 3^e jour et le $\frac{\Delta}{\delta}$ en a un le 1^{er} jour.

8/ Je donne maintenant 3 fois 0,20 NaCl + 2 gr. de phloridzine. — Si je compare les résultats obtenus à ceux de l'expérience 7, représentant la normale de l'élimination de 0,20 NaCl, je constate que la phloridzine n'a fait subir aucune variation dans la quantité des urines. Si la densité est un peu élevée, cela provient de la présence de sucre.

Pas plus l'urée que les phosphates ne subissent de variation notable.

Quant au *sel*, malgré qu'il fut donné 3 jours de suite en excès, il s'est éliminé surtout le 1^{er} jour en décharge, tant au point de vue absolu que centésimal.

Dans le cas présent le maximum absolu se trouve plutôt au 3^e jour et le maximum centésimal, le 2^e jour. La phloridzine paraît donc retarder la décharge du NaCl.

Rien de saillant ne se dégage de l'analyse des autres faits.

En résumé, la phloridzine semble avoir amené peu de modifications du côté des éliminations urinaires, chez ce chien.

Si la quantité des urines a diminué au début de l'expérience, en revanche vers la fin, il n'y a plus aucun phénomène précis.

L'augmentation de la densité est en rapport avec la présence de sucre, mais pas toujours avec sa quantité.

La phloridzine n'amène aucune modification précise du côté de l'urée et il en est de même pour ce qui concerne les phosphates.

Quant au sel, une dose forte de phloridzine paraît amener si pas une rétention, du moins un léger retard dans son élimination.

Le Δ est en général élevé, lorsqu'il y a du sucre dans l'urine.

Les diurèses moléculaires totales et des molécules élaborées semblent s'élever avec des doses fortes et répétées de phloridzine. Il en est de même du taux des échanges moléculaires $\frac{\Delta}{J}$.

Chien G.

1/ Sous l'influence de 2 gr. de phloridzine donné par la bouche, les *urines* baissent le 1^{er} jour et la densité s'élève aussi le même jour, par suite de la présence de sucre.

L'*urée* absolue diminue le 1^{er} jour, mais il n'y a aucune variation pour la quantité centésimale; le chiffre bas du 1^{er} jour rentre dans la normale et paraît inhérent à la diminution de la diurèse totale.

Rien de spécial pour les phosphates. Quant au *sel*, la quantité absolue diminue légèrement le 1^{er} jour, puis il se produit une augmentation secondaire.

La proportion centésimale de NaCl ne subit pas de modifications bien nettes. Rien de précis pour les autres éléments.

2/ Une dose de 0,20 NaCl donnée après l'expérience précédente dans le but d'observer une rétention secondaire éventuelle du sel, n'a pas amené le résultat désiré, mais l'animal semble être devenu malade.

Toutes mes tentatives de rétention de sel ont du reste toujours échoué chez le chien.

Chien H.

On étudie pendant 6 jours les éliminations normales. — Le 7^e jour, l'animal reçoit une injection sous-cutanée de 3 gr. de phloridzine. Immédiatement avant cette injection, on a sondé le chien. Pendant les 6 heures consécutives à l'injection, on recueille d'heure en heure le contenu vésical, par cathétérisme. Pour ces diverses portions d'urine (correspondant chacune à une heure de sécrétion) on détermine le volume, la densité, (en se servant de la balance de Westphal) le point cryoscopique et la quantité de chlorure de sodium.

Les jours suivants, on procède à l'examen complet de l'urine de 24 en 24 heures.

Dès la 1^{re} heure, après l'injection de phloridzine, la densité de l'urine augmente considérablement. Cette augmentation s'accroît peu à peu, jusqu'au 5^e jour après l'injection de phloridzine. La densité diminue ensuite et est revenue à la normale le 8^e jour.

L'abaissement du point cryoscopique suit une marche parallèle aux modifications de la densité. Toutefois pendant la 1^{re} heure consécutive à

l'injection de phloridzine le Δ n'a encore guère subi de modifications bien nettes. Les variations sont en rapport avec la teneur en sucre de l'urine qui atteint déjà 10 %_m à la fin du 1^{er} jour et ne commence à diminuer qu'après le 5^e jour, pour disparaître entièrement le neuvième.

L'injection de phloridzine, malgré l'abondante glycosurie, a entraîné plutôt une diminution de la diurèse, sauf le 2^e jour. Cette diminution de la diurèse est très nette pendant les 4 premières heures après l'injection, puis du 3^e au 8^e jour. Elle atteint son minimum le 6^e jour, dès que la glycosurie a cessé et que la densité et le Δ sont revenus à la normale. Il en est de même de la quantité totale d'urine éliminée.

L'élimination des chlorures diminue nettement après l'injection de phloridzine. Cette diminution ne persiste toutefois pas très longtemps et n'est pas très considérable, si on la rapporte aux moyennes absolues et centésimales des jours normaux; elle est au contraire très nette si l'on se borne à comparer ce qui a lieu immédiatement avant et après l'injection de phloridzine (2.33).

L'urée n'a guère subi de modifications. Par contre tant la quantité absolue que la quantité centésimale des phosphates ont augmenté.

L'augmentation de la quantité absolue se montre surtout les 2^e et 3^e jours; celle de la quantité relative, du 3^e au 7^e.

L'animal présentant de nouveau des éliminations urinaires normales, on ajoute à sa nourriture quotidienne 0,20 de NaCl, ce qui détermine une légère augmentation de la diurèse et un très léger abaissement du point cryoscopique, par rapport à la période de nourriture, sans addition de sel. Le chlorure surajouté à la nourriture est parfaitement éliminé et semble même entraîner une augmentation de l'élimination des chlorures provenant de l'organisme lui-même (ou en partie de la nourriture, abstraction faite du sel).

Les éliminations urinaires ayant été étudiées sous ce régime, pendant 6 jours, on procède à la même expérience (injection sous-cutanée de 3 gr. de phloridzine) que sous le régime normal. L'urine est recueillie d'heure en heure pendant 6 heures, puis à l'expiration des 24 heures (c'est-à-dire 21 heures après l'injection). L'animal meurt le 2^e jour après l'expérience, et on ne peut recueillir qu'une petite quantité d'urine dans la vessie.

La courbe de poids avait d'ailleurs diminué après l'injection faite en premier lieu pendant 7 jours, puis remonté pendant 9. Au moment de la 2^e injection, l'animal n'avait pas encore regagné le poids initial. — Sous l'influence de l'injection de phloridzine, chez l'animal soumis au régime salé, la quantité d'urine éliminée diminue nettement.

L'augmentation de la densité et l'abaissement du Δ débutent dès la 2^e heure après l'injection et vont en s'accroissant jusqu'à la mort de

l'animal. Le sucre dont la teneur correspond à 10 ‰, au bout de 6 heures, à 18 ‰ au bout de 15 heures, n'était que 4 ‰ dans l'urine recueillie dans la vessie, malgré sa densité élevée.

Tant la quantité absolue que la quantité centésimale de *chlorures* diminuent avec la plus grande netteté. Cette diminution s'accroît, sauf pour l'urine recueillie dans la vessie de l'animal mort.

L'urine renfermait du sang et des cylindres. Les reins ont présenté des lésions.

Chien I.

L'injection sous-cutanée de 3 gr. de phloridzine chez ce chien qui reçoit une nourriture sans addition de sel, amène d'abord une diminution de l'élimination urinaire totale, puis le 2^e jour celle-ci revient à la normale, pour diminuer ensuite jusqu'à la mort survenue le 4^e jour.

La densité et le Δ n'augmentent nettement qu'à partir du 2^e jour.

On ne constate d'ailleurs une quantité appréciable de sucre qu'à partir de cette même date. D'autre part, dès la 2^e heure qui suit l'injection, l'urine renferme déjà du sucre, bien qu'à ce moment, elle ait une densité normale et même un Δ élevé. La densité, le Δ et la teneur en sucre sont moindres le jour de la mort que le jour précédent.

La quantité absolue de chlorures diminue après l'injection de phloridzine, tandis que la quantité relative n'a pas subi de variations bien nettes.

Les quantités absolue et centésimale d'urée ont diminué.

Les quantités relative et absolue de phosphates ont montré une notable augmentation, le 1^{er} jour après l'injection, puis sont revenues à la normale.

L'urine n'a pas renfermé d'albumine, sauf le dernier jour où l'on a constaté la présence de leucocytes, mais pas de cylindres; pas de lésions des reins. — A partir de l'injection de phloridzine, l'animal perd en poids jusqu'à la mort.

Chien J.

L'animal reçoit d'abord 0,20 de NaCl par jour, surajouté à sa nourriture. On injecte alors 3,50 gr. de phloridzine sous la peau, la vessie ayant été vidée préalablement.

Il se produit une élimination considérable d'urine (215 c³) endéans la 1^{re} heure consécutive à l'injection, puis la diurèse tombe rapidement et, de la 3^e à la 6^e heure, on ne parvient pas à recueillir la moindre goutte d'urine par cathétérisme. Dès la 1^{re} heure, l'urine renferme du sucre, bien que ni la densité ni le Δ n'aient encore subi de modifications appréciables. Pendant la 2^e heure la densité a notablement augmenté.

L'élimination absolue et centésimale des chlorures a diminué pendant les deux premières heures.

Les jours suivants, l'animal continuant à recevoir 0,20 NaCl par jour, la diurèse reste plutôt en dessous de la normale. La densité et le Δ atteignent le maximum de leurs modifications le 3^e jour, puis reviennent rapidement à la normale, qu'ils atteignent le 6^e jour. Le maximum de l'élimination de sucre se montre le 2^e jour (8,75 ‰). Le 6^e jour, l'urine ne renferme plus de sucre. Dès le 3^e jour, l'élimination du NaCl est revenue à son niveau primitif.

L'élimination de l'urée et celle des phosphates n'ont pas subi de modifications.

On substitue à la nourriture salée un régime sans addition de sel, et l'on refait la même expérience : injection sous-cutanée de 3.50 gr. de phloridzine.

Pendant les deux premières heures consécutives à l'injection, on ne parvient pas à recueillir l'urine. Pendant les deux heures suivantes, l'urine montre déjà une augmentation de la densité; le point cryoscopique n'y a pas encore subi de modifications. Elle renferme 1,50 ‰ de sucre.

L'urine de la 6^e heure contient déjà 5 ‰ de sucre. Le maximum de l'élimination du sucre est atteint avant la fin du 1^{er} jour et il n'y a déjà plus de sucre dans l'urine le 3^e jour.

Le point cryoscopique atteint son maximum le 2^e jour, la densité aussi.

La diurèse totale diminue plutôt (le maximum de la diminution étant réalisé le 2^e jour). Dès le 4^e jour elle est revenue à la normale.

L'élimination absolue et centésimale des chlorures ne subit aucune modification. Il en est de même pour ce qui concerne la quantité absolue d'urée; la quantité relative d'urée présente une augmentation transitoire. Tel est aussi le cas de l'élimination absolue et centésimale de phosphates.

Lapins.

La phloridzine n'a pas amené de modifications bien nettes dans l'élimination du sel et des autres éléments urinaires. Mes résultats confirment entièrement ceux de COOLEN.

Lapin A.

Alors que 1 gr. et 2 gr. de phloridzine donnés par la bouche n'entraînent aucune modification du côté des urines, 0,50 gr. de NaCl + 2 gr. de phloridzine provoquent secondairement, vers le 3^e jour, une diurèse due peut-être seulement au sel.

2 gr. de phloridzine et 0,20 NaCl + 2 gr. de phloridzine amènent secondairement, le 2^e jour une augmentation absolue et relative d'urée. L'augmentation est plus notable par la phloridzine seule que par celle-ci ajoutée au sel.

Quant au sel, il est éliminé d'une façon normale, malgré la phloridzine, dans toutes les expériences et même avec décharge après administration de NaCl; il n'y a pas de rétention.

Le Δ ne subit aucune modification, mais le $\frac{\Delta}{j}$ augmente après chaque expérience.

La phloridzine n'a certes aucune action sur les diurèses et l'augmentation observée tient uniquement au sel.

Lapin B.

L'injection sous-cutanée de 2 gr. de phloridzine n'amène rien de précis du côté des urines.

L'augmentation de la densité paraît être en rapport avec la présence de sucre.

2 gr. de phloridzine produisent une augmentation des quantités absolues et centésimales d'urée. Rien pour le reste. Et parmi les autres éléments, le sel entre autres est éliminé d'une façon parfaite et avec décharge, comme chez le lapin A.

IV. — Conclusions.

Les différences constatées dans l'élimination du sel chez le lapin et chez le chien, tant après l'administration de NaCl que de phloridzine dépendent certes des dissemblances, si bien mises en lumière par SOLLMANN, entre ces deux animaux. Les cellules rénales normales n'éliminent que le chlorure de sodium tel quel et pas ce sel combiné avec d'autres substances. Tandis que chez le chien, ni les poisons rénaux, ni les diurétiques n'arrivent à modifier ces phénomènes, chez le lapin au contraire ces agents entraînent l'élimination du chlorure de sodium combiné à d'autres substances.

De même que BIBERFELD, j'ai constaté que la phloridzine semble amener une diminution des chlorures dans l'urine chez le chien. Il n'en est pas de même chez le lapin.

Un autre fait pour lequel je partage l'opinion de BIBERFELD, c'est que la diurèse due à la phloridzine n'entraîne pas toujours une diminution de la concentration de l'urine. J'ai toutefois observé, d'accord avec FREY, que la diurèse n'est guère influencée par l'administration de phloridzine. Dans certains cas, elle m'a paru plutôt diminuer, alors que FREY l'a vu augmenter.

La diminution des chlorures sous l'action de la phloridzine n'entraîne guère de modifications des autres éliminations urinaires.

On peut rapprocher ce fait des intéressantes constatations de HATCHER et SOLLMANN (1). Ces auteurs ont pu montrer dans deux cas de typhus avec

(1) R. A. HATCHER and TORALD SOLLMANN : *The effect of diminished excretion of sodium chloride on the constituents of the urine*. The American Journal of Physiology, 1902, t. 8, p. 139-154.

rétenction chlorurée que le déficit en chlorures dans l'urine n'a aucune influence sur les autres éliminations urinaires et que l'administration de chlorure de sodium ne les modifie pas davantage. Avant HATCHER et SOLLMANN, TANSZK (1) n'avait pas réussi à établir la moindre corrélation entre la teneur chlorurée de l'urine ou son point cryoscopique d'une part, et les quantités d'Az, d'acide sulfurique et d'acide phosphorique éliminées par l'urine d'autre part.

Je voudrais appeler l'attention sur la difficulté, la quasi-impossibilité qu'il y a à réaliser la rétenction chlorurée chez le chien et surtout chez le lapin. Ceci me paraît fort bien ressortir tant de mes propres recherches que de toute une série d'expériences entreprises dans le même but.

L'existence de la rétenction chlorurée chez l'homme au cours de divers états pathologiques, sur laquelle REDTENBACHER (2), UNRUH (3) et RÖHMANN (4) ont les premiers appelé l'attention, est certes hors de contestation. Le mécanisme de cette rétenction chlorurée a fait l'objet de nombreuses études, parmi lesquelles il y a lieu de citer celles de SOLLMANN. Tout récemment encore GRÜNER (5) a montré que chez l'homme, l'augmentation de l'apport de chlorure de sodium entraîne une diminution de l'élimination d'eau par les reins, la peau et les poumons, avec rétenction chlorurée plus ou moins forte. Mais tel n'est, d'après cet auteur, en aucune façon le cas chez les animaux. Si l'on examine attentivement les expériences relatées par FALK (6), VON LIMBECK (7), MÜNZER (8), MAGNUS (9), VON KO-

(1) FR. TANSZK : *Untersuchungen in Bezug auf die quantitativen Verhältnisse der ausser dem Kochsalz im Harn gelöst enthaltenen festen Substanzen*. Ungar Archiv f. Medizin, t. III, p. 582, cité d'après Maly's Jahresb. f. die Fortschritte der Tierchemie, 1895, t. 24, p. 267.

(2) REDTENBACHER : *Zeitschrift der kaiserlich-königlichen Gesellschaft der Aerzte zu Wien*, 1850, cité par Röhmann.

(3) E. UNRUH : *Über die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten*. Virchow's Archiv f. pathol. Anatomie, 1869, t. 48, p. 227-294.

(4) F. RÖHMANN : *Über Ausscheidung der Chloride im Fieber*. Zeitschr. f. klin. Mediz., 1880, t. 1, p. 513-535.

(5) O. GRÜNER : *Ein Beitrag zur Physiologie des Chlorstoffwechsels und seiner Beziehungen zur Wasserausscheidung und zur Körpergewichtskurve*. Zeitschr. f. klin. Mediz., 1907, t. 64, p. 455-470.

(6) FALK : *Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums*. Virchow's Archiv f. path. Anatomie, 1872, t. 56, p. 315-343.

(7) R. VON LIMBECK : *Über die diuretischen Wirkungen der Salze*. Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., 1889, t. 25, p. 69-86.

(8) G. MÜNZER : *Die allgemeine Wirkung der Salze*. Archiv f. exper. Pharmak. u. Pathol., 1898, t. 41, p. 64-96.

(9) R. MAGNUS : *Über die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalz-infusion und ihre Beziehung zur Diurese*. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1900, t. 44, p. 68-125.

RANYI(1), etc. on est amené à conclure avec GRÜNER, que la chlorurie alimentaire ne conduit non seulement pas chez l'animal (lapin ou chat) à une rétention chlorurée, mais dans la majorité des cas plutôt à une diurèse avec augmentation de l'élimination chlorurée. GRÜNER tire même de la contradiction entre les résultats observés chez l'homme et chez les animaux la conclusion que les expériences effectuées chez ces derniers ne sont d'aucune utilité dans la question de métabolisme du chlore chez l'homme. Cette conclusion est sans doute un peu absolue et tout au moins prématurée. Si l'on se rappelle les différences établies par Sollmann entre le lapin et le chien pour ce qui concerne ce point, il semble plutôt qu'il y ait lieu de déterminer quel est le mode de rétention du rein humain vis-à-vis des chlorures libres et combinés, et de rechercher s'il existe des animaux ressemblant suffisamment à l'homme sous ce rapport pour pouvoir servir de sujet d'expérience. Je ne crois toutefois pas devoir insister sur ce point.

L'importance de la rétention chlorurée pourrait bien en effet, avoir été considérablement exagérée en ces dernières années. Les belles recherches de HAMBURGER (2) le décèlent entr'autres fort nettement. Ce savant expérimentateur a montré que si lorsqu'on injecte du sulfate de soude, de la glucose, de la saccharose ou de l'urée dans la cavité péritonéale du lapin, ainsi que l'ont fait ACHARD et GAILLARD(3), la teneur en chlore du liquide injecté augmente, et s'il en est de même dans les expériences de NOBÉCOURT et VITRY(4) ainsi que de CARNOT et AMET(5) dans l'intestin grêle du lapin, il ne s'agit aucunement dans ces cas, contrairement à ce que divers auteurs ont admis, de rétention chlorurée. La concentration du chlorure de sodium dans le sang correspond à 0.6 ‰. Selon Hamburger, dès que le liquide résorbé, ne renferme soit pas du tout de chlorure de sodium, soit ce sel à une concentration inférieure à

(1) F. VON KORANYI : *Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten*, I Teil, Zeitschr. f. klin. Mediz., 1897, t. 33, p. 1-54. — 1898, II Teil, t. 34, p. 1-52.

(2) H. J. HAMBURGER : *Über den Einfluss des Druckes auf die Resorption im Unterhautbindegewebe*. Bioch. Zeitschr., 1907, t. 3, p. 359-380.

(3) CH. ACHARD et L. GAILLARD : *Rétention locale des chlorures provoquée par l'injection d'autres substances*. Arch. de méd. expér. et d'anatomie path., 1904, t. 16, p. 40-92. — *Sur la transsudation de chlorures provoquée par l'injection d'autres substances dans les séreuses et dans les muqueuses*. Comptes-rendus de la société de biologie, 1904, t. 56, p. 811-812. — *Rétention locale des chlorures à la suite des injections de diverses substances*. Comptes-rendus de la soc. de biologie, 1903, t. 55, p. 1189.

(4) P. NOBÉCOURT et VITRY : *Modifications de l'eau distillée et des solutions chlorurées sodiques dans les différentes portions de l'intestin grêle du lapin*. — Comptes-rendus de la soc. de biologie, 1904, t. 56, p. 642-644.

(5) P. CARNOT et P. AMET : *Sur l'absorption des solutions salines par l'intestin*. — Comptes rendus de la soc. de biologie, 1904, t. 56, p. 722-744.

6 ‰, du chlorure de sodium pénétrera du sang dans les solutions pour les amener en équilibre de teneur chlorurée avec le sang. Ces phénomènes sont donc régis uniquement par des facteurs physiques (diffusion, filtration, pression osmotique) et la rétention chlorurée n'y joue aucun rôle.

Comment doit-on interpréter la tendance si nette à la diminution de l'élimination des chlorures, sous l'influence de la phloridzine chez le chien? Je crois devoir me rallier aux sages considérations de FILEHNE et de BIBER-FELD concernant les théories rivales de LUDWIG et de HEIDENHAIN qui ont d'ailleurs, toutes deux subi de notables modifications dans ces derniers temps. Les facteurs chimiques et physiques qui interviennent dans la diurèse, sont des plus compliqués et encore loin d'être bien élucidés. Ainsi que le dit fort bien FREY, la concentration d'un ou de plusieurs éléments de l'urine ne permet qu'une conclusion approximative concernant la grandeur de la réabsorption et la concentration de l'urine. De toutes façons il existe une action sélective des cellules des canalicules contournés, que ce soit par un processus de réabsorption, que ce soit par un processus de sécrétion. Cette action sélective ne peut guère être mesurée avec les méthodes actuellement à notre disposition.

En outre, ainsi que l'ont montré si nettement DEMOOR et ses élèves, les cellules rénales sont d'une sensibilité exquise aux variations de la pression osmotique. Les belles recherches de FREY faites chez le chien et chez le lapin, démontrent à toute évidence que la diurèse due à la phloridzine provient soit uniquement, soit en grande partie d'un obstacle à la résorption de l'eau par les cellules épithéliales des canalicules contournés. Des travaux de LOEWI d'une part et de PAVY, BRODIE et SIAU d'autre part, il résulte que c'est fort probablement le sucre mis en liberté à ce niveau, qui absorbe de l'eau contenue dans l'urine provisoire, venant des glomérules et qui est normalement réabsorbée par les cellules des tubes urinifères. Dès lors, ce qui paraît le plus vraisemblable, c'est que la diminution de la teneur en chlorures de l'urine après l'administration de phloridzine provient d'une augmentation de la réabsorption de ce sel par les cellules des canalicules contournés, par suite de modifications de leur perméabilité ou de leur activité.

Il va sans dire qu'il ne s'agit là pour le moment que de vues purement hypothétiques, dont je ne m'exagère aucunement la valeur, mais qui, à mon avis, me semblent donner la meilleure explication des faits concernant l'influence de la phloridzine sur les éliminations urinaires, rapportés au cours de ce travail.

Je remercie monsieur le professeur Jacques pour l'hospitalité qu'il m'a accordée dans son laboratoire. Que monsieur l'agréé E. Zunz reçoive l'expression de ma sincère gratitude, pour l'intérêt soutenu et pour les précieux conseils qu'il a bien voulu me donner pour l'exécution de ce travail.

Chlen A.

Poids : 4 k. 700. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
29-X-06		300	1015	-1.12	0.48 0.16 o/o	gr. 7.38 2 o/o	gr. 0.36 0.12 o/o	
30- "		410	1013	1.12	0.69 0.16	4.10 1	0.492 0.12	
31- "		300	1018	-1.28	0.33 0.11	4.50 1.50	0.54 0.17	
1-X[-06		440	1012	-1.08	0.35 0.07	4.40 1	0.66 0.15	1 selle molle.
2- "		220	1020	-1.47	0.28 0.12	3.65 1.60	0.44 0.20	un peu de diarrhée.
3- "		330	1015	-1.14	0.33 0.10	5.04 1.50	0.56 0.17	
4- "		320	1016	-1.05	0.38 0.11	4.14 1.20	0.57 0.17	
5- "	1 gr. Phloridzine (Injection s.-cut.)	300 — 327	1017 — 1015	-1.15 — -1.17	0.24 0.08 — 0.39 0.11	4.50 1.50 — 4.71 1.40	0.48 0.16 — 0.52 0.15	
6- "		250	1040	-2.00	0.14 0.056	6.70 2.40	0.45 0.18	Sucre : 3 gr. 50 o/o = 0.95. Pas d'albumine.
7- "		340	1024	-1.47	0.20 0.05	5.44 1.60	0.408 0.12	Sucre : 1.80 o/o = 0.61.
8- "		340	1014	-1.04	0.46 0.13	6.12 1.70	0.272 0.08	Sucre : 0.
9- "		320	1015	-1.13	0.51 0.15	4.80 1.50	0.608 0.19	
10- "		480	1011	-0.85	0.38 0.08	4.80 1.00	0.452 0.094	

Chien A.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta = \Delta - (60 \times p)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance introduite
29-X-06	7813	102.40	7144	1.09	Injection s.-cut. de 1 gr. phloridzine
30 "	10679	102.40	9763	1.09	
31 "	8930	121.40	8469	1.05	
1-XI-06	11051	103.8	10723	1.03	
2 "	7580	139.8	7152	1.05	
3 "	8758	108	8288	1.05	
4 "	7813	98.4	7322	1.06	
5 "	8022	110.2	7683	1.04	
	8897	110.4	8395	1.05	
6 "	11627	196.64	11432	1.01	
7 "	11623	144	11385	1.02	
8 "	8225	96.2	7606	1.06	
9 "	8409	104	7739	1.09	
10 "	9953	80.2	8952	1.05	

Chien B.

Poids : 5 k. 800. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
15-XI-06		456	1014	-1.04	gr. 0.59 0.13 %	gr. 5.85 1.20 %	gr. 0.519 0.114 %	
16 "		438	1015	-1.10	0.61 0.14	7.88 1.70	0.635 0.14	
17 "		450	1014	-1.05	0.45 0.10	7.20 1.60	0.72 0.16	
18 "		420	1017	-1.21	0.54 0.13	6.72 1.50	1.176 0.28	
19 "	1 gr. Phloridzine (Injection s.-cut.)	430	1019	-1.30	0.43 0.10	7.74 1.80	0.86 0.20	
		438	1015	-1.14	0.52 0.11	7.07 1.56	0.782 0.178	
20 "		430	1023	-1.19	0.47 0.11	4.30 1.00	0.43 0.10	Sucré = 1 gr. 75 % ₁₀₀ = 0 gr. 75. Pas d'al- bumine.
21 "		310	1030	-1.68	0.24 0.08	6.82 2.20	0.589 0.19	Sucré = 1.75 % ₁₀₀ = 0.54
22 "		270	1019	-1.56	0.297 0.11	5.13 1.90	0.756 0.31	Sucré = 0
23 "		380	1019	-1.40	0.494 0.13	7.22 1.90	0.798 0.20	
24 "		330	1018	-1.24	0.363 0.11	5.94 1.80	0.726 0.22	

Chien B.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta = \Delta - (60 \times p)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance introduite
15-XI-06	8176	96.2	7563	1.08	Inj. s.-cut. de 1 gr. phloridzine
16 "	8306	101.6	7948	1.08	
17 "	8129	99	7621	1.06	
18 "	8762	113.2	8197	1.06	
19 "	9636	124	9193	1.04	
	8608	107.4	7988	1.06	
20 "	8822	102.4	7591	1.06	
21 "	8979	153.2	8188	1.09	
22 "	7262	149.4	6784	1.07	
23 "	9172	132.2	8647	1.06	
24 "	7055	117.4	6679	1.05	

Chien C (1)

Poids : 4 k. 750. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
29-XI-06		230	1018	-1.31	0.62 0.26 %	3.63 1.60 %	0.437 0.19 %	
30 "		400	1017	-1.37	0.88 0.22	7.60 1.90	0.96 0.24	
1-XII-06		350	1015	-1.17	0.42 0.12	4.90 1.40	0.77 0.22	
2 "		430	1014	-1.12	0.51 0.12	6.02 1.40	0.989 0.23	
3 "		300	1016	-1.17	0.48 0.16	5.70 1.90	0.51 0.17	
	(per os)	342	1016	-1.22	0.58 0.17	5.58 1.64	0.713 0.21	
4 "	1 gr. Phloridzine	210	1030	-1.56	0.23 0.11	3.36 1.60	0.441 0.21	Le chien n'a mangé que le 1/4 de son biscuit.
5 "		300	1024	-1.52	0.206 0.066	4.50 1.50	0.60 0.20	Sucre 2 gr. 75 % = 0 gr. 56 — renange.
6 "		180	1025	-1.86	0.306 0.17	3.42 1.90	0.72 0.40	Sucre = 0.
7 "		320	1020	-1.55	0.448 0.14	8.00 2.50	0.64 0.20	
8 "		220	1020	-1.42	0.33 0.15	4.84 2.20	0.682 0.30	

Chien C (2)

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
4-1-07		327	1016	-1.27	0.64 0.20 %	5.39 1.63 %	0.72 0.22 %	
5 "		365	1015	-1.14	0.49 0.14	5.86 1.65	0.74 0.20	
6 "		185	1019	-1.34	0.24 0.13	4.20 2.30	0.50 0.28	
7 "	1 gr. Phloridzine (Injection s-cut.)	233	1018	-1.29	0.35 0.15	4.99 2.17	0.59 0.24	
		277	1017	-1.26	0.43 0.15	5.11 1.93	0.63 0.23	
8 "		260	1030	-1.38	0.20 0.07	4.68 1.80	0.44 0.17	Sucre 1 % _∞ = 0.26.
9 "		250	1020	-1.38	0.22 0.09	4.50 1.80	0.95 0.38	Sucre 0.75 % _∞ = 0.18.
10 "		225	1017	-1.21	0.38 0.17	4.72 2.10	0.63 0.28	Sucre : traces.
11 "		300	1012	-1.06	0.60 0.20	4.50 1.50	0.57 0.19	
12 "		210	1016	-1.06	0.18 0.09	3.99 1.90	0.462 0.22	

Chien C.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta = \Delta - 60 < p)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance intro- duite
29-XI-06	6343	115.4	5564	1.1	1 gr. phloridzine per os
30 "	11535	113.8	9562	1.1	
1-XII-06	8600	109.8	8111	1.06	
2 "	10138	104.8	9487	1.06	
3 "	7386	107.4	6783	1.08	
	8013	111.8	8050	1.09	
4 "	6896	148.4	6560	1.05	
5 "	9600	148.4	9351	1.02	
6 "	6627	175.8	6661	1.05	
7 "	10509	147.6	9943	1.06	
8 "	6576	133	6160	1.06	
4-I-07	8743	115	7916	1.1	Inj. s.-cut. de 1 gr phloridzine
5 "	8757	105.6	8112	1.07	
6 "	5218	126.2	4915	1.06	
7 "	6327	120	5886	1.07	
	7261	116.7	6707	1.07	
8 "	7553	133.8	7302	1.03	
9 "	7263	132.6	6978	1.04	
10 "	5731	110.8	5248	1.09	
11 "	6694	94	5936	1.1	
12 "	4686	100.6	4447	1.05	

Chien D.

Poids : 5 k. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
3-1-07		300	1018	-1.12	0.48 0.16 /	6.90 2.30 %	0.60 0.20 %	
4 "		350	1016	-1.15	0.245 0.07	3.50 1	0.56 0.16	
5 "		260	1015	-1.03	0.234 0.09	2.44 0.94	0.39 0.15	
6 "		300	1017	-1.19	0.48 0.16	6.00 2.00	0.63 0.21	
7 "		250	1019	-1.21	0.60 0.24	6.20 2.50	0.525 0.21	
	Inj. s-cut.	—	—	—	—	—	—	
	1 gr. Phloridzine	289	1017	-1.14	0.40 0.14	5.01 1.74	0.54 0.18	
8 "		520	1020	-0.98	1.30 0.25	5.20 1	0.572 0.11	Sucre 2.50 % = 1.30.
9 "		310	1040	-1.56	0.27 0.08	5.58 1.80	0.527 0.16	Sucre 4.50 % = 1.39.
10 "		150	1050	-2.11	0.24 0.16	4.65 3.10	0.405 0.27	Sucre traces. — Pas d'albumine.
11 "		110	1028	-1.78	0.077 0.07	3.08 2.70	0.286 0.25	Sucre : traces
12 "		230	1021	-1.45	0.32 0.14	5.52 2.40	0.552 0.24	
13 "		200	1018	-1.13	0.20 0.10	4.20 2.10	0.52 0.26	

Chien D.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta = \Delta - (60 - p)$	$\frac{V \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance introduite
3-1-07	6720	102.4	6184	1.09	Inj. s.-cutanée de 1 gr. phloridzine
4 "	8050	110.8	7756	1.03	
5 "	5356	97.6	5075	1.05	
6 "	7140	109.4	6564	1.1	
7 "	6050	106.6	5330	1.1	
	6588	105.6	6103	1.07	
8 "	10192	83	8632	1.1	
9 "	9672	151.2	9374	1.03	
10 "	6330	201.4	6042	1.02	
11 "	3916	173.8	3823	1.02	
12 "	6670	136.6	6803	1.06	
13 "	4520	107	4280	1.05	

Chien E.
Poids : 5 k. 200. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
8-11-07		250	1023	-1.46	0.30 0.12 %	7.50 3 %	0.575 0.23 %	
9 "		260	1016	-1.30	0.31 0.12	5.20 2	0.338 0.13	
10 "		170	1024	-1.52	0.187 0.11	5.95 3.50	0.578 0.34	
11 "		170	1021	-1.42	0.153 0.09	5.61 3.30	0.39 0.23	
12 "		144	1023	-1.42	0.22 0.15	4.32 3.00	0.388 0.27	
13 "		270	1023	-1.20	0.37 0.14	7.10 3	0.737 0.27	
14 "	1 gr. Phloridzine per os	310	1015	-0.80	0.279 0.09	6.51 2.10	0.62 0.20	
		282	1020	-1.30	0.259 0.11	6.02 2.84	0.518 0.23	
15 "		330	1016	-0.82	0.495 0.15	6.93 2.10	0.49 0.15	
16 "		180	1026	-1.48	0.252 0.14	5.22 2.90	0.61 0.34	Sucré : traces.
17 "		320	1018	-0.90	0.544 0.17	6.72 2.10	0.64 0.20	
18 "		250	1017	-0.88	0.245 0.09	5.25 2.10	0.50 0.20	
19 "	1 gr. Phloridzine per os	220	1020	-1.24	0.264 0.12	5.28 2.40	0.462 0.21	
20 "	id	240	1018	-1.02	0.336 0.14	5.28 2.20	0.48 0.20	Sucré : o.
21 "	id.	180	1022	-0.32	0.216 0.12	4.32 2.40	0.504 0.28	Sucré : o.
22 "	2 gr. Phloridzine per os	170	1021	-1.14	0.272 0.16	4.42 2.60	0.391 0.23	

23-II-07	350	1016	-0.91	0.105 0.03	5.70	0.63	0.18	Sucré = 0.30 ‰ = 0.105.
24 "	130	1022	-1.60	0.104 0.08	3.64	0.26	0.20	Sucré = 0.
25 "	220	1030	-1.04	0.198 0.09	5.28	0.374	0.17	
26 "	260	1017	-0.94	0.182 0.07	5.72	0.546	0.21	
27 "	175	1020	-1.24	0.157 0.09	5.60	0.388	0.22	
28 "	260	1017	-0.84	0.338 0.13	4.68	0.54	0.21	
1-III-07	220	1024	-1.40	0.286 0.13	5.94	0.68	0.31	Sucré = 0.
2 "	130	1020	-1.30	0.117 0.09	3.41	0.338	0.26	Sucré = traces.
3 "	190	1021	-1.37	0.209 0.11	3.47	0.456	0.24	Sucré = 0.75 ‰ = 0.14.
4 "	220	1020	-1.54	0.154 0.07	5.72	0.418	0.19	Sucré = traces.
5 "	280	1020	-1.28	0.392 0.14	7.00	0.56	0.22	
6 "	210	1018	-1.17	0.273 0.13	4.41	0.44	0.21	
7 "	190	1022	-1.23	0.38 0.20	4.75	0.57	0.30	
8 "	270	1017	-1.17	0.40 0.15	4.86	0.70	0.26	
9 "	190	1022	-1.22	0.228 0.12	4.37	0.732	0.38	Sucré = 0.
10 "	300	1020	-1.27	0.45 0.15	6.60	0.60	0.20	
11 "	300	1023	-1.53	0.24 0.08	6.60	1.29	0.43	
12 "	150	1027	-1.47	0.15 0.10	3.00	0.90	0.60	
13 "	330	1023	-1.35	0.066 0.02	6.27	1.617	0.49	Sucré : traces.
14 "	220	1023	-1.44	0.11 0.04	3.74	1.086	0.48	Sucré : traces.
15 "	330	1022	-1.60	0.23 0.07	3.60	0.762	0.231	Sucré = 0.
16 "	230	1020	-1.28	0.276 0.12	4.14	1.219	0.58	

Chien E.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta \times \Delta - (60 \times p)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance intro- duite
8 II-07	7019	138.8	6673	1.05	
9 "	6500	122.8	6140	1.05	
10 "	4967	145.4	4753	1.04	
11 "	4642	136.6	4485	1.03	
12 "	3932	133	3683	1.06	
13 "	6421	111.6	5794	1.07	
14 "	4769	74.6	4447	1.07	1 gr. phloridzine per os
	7050	123.4	6692	1.05	
15 "	5204	73	4632	1.1	
16 "	5084	139.6	4852	1.06	
17 "	5538	79.8	4910	1.1	
18 "	4230	72.6	3452	1.07	
19 "	5246	116.8	4932	1.06	1 gr. phloridzine per os
20 "	4707	93.6	4320	1.08	id.
21 "	1107	24.8	858	1.2	id.
22 "	3727	104.4	3413	1.09	2 gr. phlor. per os.
23 "	6125	89.2	6004	1.02	
24 "	4000	155.2	3880	1.03	
25 "	4400	98.6	4171	1.05	
26 "	4700	89.8	4490	1.04	
27 "	4173	118.6	3991	1.04	
28 "	4200	76.2	3810	1.1	2 gr. phlor. per os.
I-III-07	5730	132.2	5593	1.05	id.
2 "	3250	124.6	3115	1.04	id.
3 "	5005	130.4	4764	1.05	
4 "	6515	149.8	6337	1.03	
5 "	6897	119.6	6440	1.07	
6 "	4725	109.2	4410	1.07	0.20 NaCl per os
7 "	4494	111	4055	1.1	
8 "	6075	108	5607	1.08	0.20 NaCl + 2 gr. phloridzine per os
9 "	4457	114.8	4194	1.06	
10 "	7327	118	6807	1.07	
11 "	8827	148.2	8550	1.03	0.20 NaCl + 2 gr. phloridzine per os
12 "	4240	140.4	4050	1.04	2 gr. phloridzine
13 "	8567	133.8	8491	1.01	2 gr. phloridzine
14 "	6092	141.6	5990	1.01	
15 "	10159	155.8	9887	1.02	
16 "	5661	120.8	5324	1.05	

Chien F.
Poids : 4.700. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
4-11-07		170	1021	-1.30	0.136 0.08%	5.44 3.20%	0.17 0.10%	
5 "		220	1023	-1.37	0.11 0.05	7.04 3.20	0.462 0.20	
6 "		170	1020	-1.17	0.085 0.05	4.08 2.40	0.204 0.12	
7 "		200	1021	-1.15	0.08 0.04	4.20 2.10	0.36 0.18	
8 "	1 gr. phlor. p. os	260	1017	-1.11	0.156 0.06	6.24 2.40	0.364 0.14	
		204	1020	-1.22	0.113 0.056	5.40 2.66	0.312 0.14	
9 "		230	1018	-1.30	0.115 0.05	5.29 2.30	0.414 0.18	Sucré : 0
10 "		100	1022	-1.36	0.09 0.09	2.00 2.00	0.20 0.20	id.
11 "	2 gr. phlor p. os	100	1022	-1.19	0.05 0.05	2.00 2.00	0.133 0.13	
12 "		200	1022	-1.24	0.06 0.03	4.60 2.30	0.28 0.14	Sucré : 0
13 "		150	1025	-1.32	0.09 0.06	2.70 1.80	0.255 0.17	id.
14 "	2 g. phlor. p. os.	180	1025	-1.23	0.162 0.08	3.60 2.00	0.306 0.17	
15 "	id.	170	1025	-1.52	0.068 0.04	2.38 1.40	0.255 0.15	Sucré : traces
16 "	id.	210	1025	-1.28	0.10 0.05	4.62 2.20	0.318 0.15	Sucré : 2.50 ‰ = 0.525
17 "		170	1029	-1.40	0.068 0.04	3.22 1.80	0.321 0.18	Sucré : 1.50 ‰ = 0.161
18 "		290	1022	-1.51	0.058 0.02	7.54 2.60	0.464 0.16	Sucré : 1 ‰ = 0.29
19 "		270	1018	-1.23	0.135 0.05	8.10 3.00	0.432 0.16	Sucré : 0
20 "	0.20 NaCl + 2 gr. phloridgine p. os	130	1021	-1.45	0.065 0.05	5.07 3.90	0.286 0.21	
21 "	2 gr. phloridzine	220	1030	-1.62	0.198 0.09	7.26 3.30	0.462 0.21	Sucré : 1.25 ‰ = 0.275
22 "	id.	150	1031	-1.98	0.12 0.08	5.10 3.40	0.465 0.31	Sucré : 1 ‰ = 0.15
23 "		220	1027	-1.56	0.44 0.20	6.60 3.00	0.44 0.20	Sucré : 0.80 ‰ = 0.176
24 "		160	1025	-1.52	0.176 0.11	6.24 3.10	0.278 0.17	Sucré : 0
25 "		250	1020	-1.40	0.20 0.08	8.25 3.30	0.35 0.14	
26 "		270	1018	-1.20	0.27 0.10	7.25 2.90	0.432 0.16	
27 "		250	1017	-1.28	0.175 0.07	7.50 3.60	0.475 0.19	
28 "		210	1020	-1.39	0.189 0.09	6.30 3.00	0.378 0.18	
29 "	0.20 NaCl per os	200	1020	-1.30	0.10 0.05	5.20 2.60	0.34 0.17	
30 "		130	1025	-1.74	0.208 0.16	3.00 3.00	0.39 0.30	

Chien F.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{\Delta \times V}{P}$	$\delta = \Delta - (60 \times p)$	$\frac{\delta \times V}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance introduite
4-III-07	4914	125.2	4528	1.03	
5 "	6412	134	6272	1.02	
6 "	4234	114	4123	1.02	
7 "	4893	112.6	4791	1.02	
8 "	6140	107.4	5949	1.02	1 gr. Phloridz. p. os.
	5298	118.7	5151	1.02	
9 "	6361	127	6214	1.02	
10 "	2680	130.6	2778	1.04	
11 "	2319	106	2255	1.1	2 gr. Phloridzine.
12 "	5276	122.2	5200	1.01	
13 "	4212	128.4	4297	1.02	
14 "	4710	118.2	4526	1.04	2 gr. Phloridzine.
15 "	5497	149.6	5411	1.01	id.
16 "	5719	125	5585	1.02	id.
17 "	5063	136.6	4977	1.01	
18 "	9317	149.8	9743	1	
19 "	7066	120	6893	1.02	
20 "	4010	142	5629	1.02	0.20 NaCl + 2 gr. Phloridzine.
21 "	7584	156.6	7330	1.03	2 gr. Phloridzine.
22 "	6319	193.2	6166	1.02	2 gr. Phloridzine.
23 "	7302	144	6740	1.06	
24 "	5174	145.4	4949	1.04	
25 "	7446	135.2	7191	1.03	
26 "	6893	114	6548	1.05	
27 "	6808	123.8	6585	1.03	
28 "	6210	133.6	5969	1.04	
29 "	5532	127	5404	1.02	0.20 NaCl.
30 "	4812	164.4	4547	1.05	
31 "	5704	127	5404	1.09	
1-IV-07	8646	118	8034	1.07	
2 "	6787	102.8	6343	1.06	
3 "	5744	103.8	5519	1.03	0.20 NaCl + 2 gr. Phloridzine.
4 "	5106	157	5010	1.01	2 gr. Phloridzine.

Date	$\frac{\Delta \times V}{P}$	$\delta = \Delta - (60 \cdot p)$	$\frac{\delta \times V}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance intro- duite
5-IV-07	6000	182.6	5827	1.02	2 gr. Phloridzine.
6 "	5227	177.6	4912	1.06	
7 "	5425	143.4	5186	1.04	
8 "	9548	125.4	9671	1.05	
9 "	4306	104.8	6020	1.06	
10 "	4051	131.8	3926	1.03	0.20 NaCl + 2 gr. Phl.
11 "	5048	107	4780	1.05	
12 "	5714	148.4	5367	1.05	
13 "	6657	140.6	6282	1.05	
14 "	6427	151.2	6112	1.05	
15 "	7500	177.2	6872	1.1	
16 "	8297	117.4	7493	1.1	
17 "	4595	136.2	4347	1.05	
18 "	6680	147.4	6272	1.06	
19 "	4591	161.2	4458	1.02	0.20 NaCl.
20 "	8404	147.8	8291	1.06	id.
21 "	6978	152.2	6646	1.05	id.
22 "	8588	199.2	8264	1.03	
23 "	5074	153.6	4902	1.03	
24 "	6625	162.2	6250	1.04	
25 "	5629	182.4	5433	1.03	
26 "	7744	133.4	7379	1.04	
27 "	7685	165.4	7390	1.03	
28 "	8021	125.8	7762	1.03	
29 "	8698	138	8519	1.02	0.20 NaCl + 2 gr. Phlor.
30 "	6337	154.4	6077	1.04	id.
1-V-07	5629	178.8	5308	1.05	id.
2 "	7506	137.4	7228	1.06	
3 "	5701	225.8	5524	1.03	
4 "	6076	157.2	5898	1.06	
5 "	7442	153.6	7189	1.03	

Chien G.

Poids : 4300. Alimentation : biscuits Spratt.

Date	Substance introduite	Quantité d'urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations	
5-VI-07		230	1017	-1.17	0.115	0.05 %	2.99	1.30 % 0.59 0.26 %	
6 "		145	1019	-1.17	0.13	0.09	2.61	1.80 0.174 0.12	
7 "		230	1018	-1.31	0.16	0.07	3.91	1.70 0.506 0.26	
8 "		160	1017	-1.16	0.11	0.07	2.82	1.80 0.256 0.16	
9 "		140	1020	-1.57	0.238	0.17	2.52	1.80 0.51 0.36	
10 "	2 gr. Phloridzine	240	1015	-1.16	0.14	0.06	4.56	1.90 0.336 0.14	
		193	1018	-1.25	0.135	0.07	3.23	1.71 0.396 0.21	
11 "		100	1032	-2.03	0.07	0.07	1.70	1.70 0.31 0.31	Sucre 3.30 % ₁₀₀ — 0.33.
12 "		130	1023	-1.70	0.325	0.25	4.29	3.33 0.318 0.245	Sucre = 0.
13 "		170	1020	-1.55	0.238	0.14	4.93	2.90 0.397 0.23	
14 "		170	1023	-1.66	0.442	0.22	4.08	2.40 0.122 0.07	Vomissements.
15 "		90	1032	-2.54	0.672	0.08	2.70	3.00 0.71 0.81	Laisse un peu d'aliments, pas d'albumine.
16 "		50	1032	-2.41	0.03	0.06	1.70	3.40 0.50 1.00	
17 "	0.20 NaCl.	110	1022	-1.84	0.033	0.03	3.30	3.00 0.363 0.33	
18 "		110	1022	-1.36	0.022	0.02	3.19	2.90 0.198 0.18	
19 "		100	1023	-1.96	0.015	0.015	2.50	2.50 0.19 0.19	Pas d'albumine.
20 "		70	1026	-2.10	0.021	0.03	1.75	2.50 0.14 0.20	2 selles molles.
21 "		60	1032	-2.68	0.018	0.03	1.14	1.90 0.48 0.80	
22 "		100	1023	-1.78	0.05	0.05	2.00	2.00 0.16 0.16	
23 "		50	1017	-1.23	0.05	0.10	0.85	1.70 0.08 0.16	

Chien G.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta = \Delta - 60 \times P)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance introduite
5-VI-07	5725	114	5578	1.02	2 gr. Phlor. per os.
6 "	3609	111.6	3443	1.04	
7 "	6410	126.8	6203	1.03	
8 "	3948	111.8	3848	1.03	
9 "	4676	146.8	4372	1.06	
10 "	5923	112.4	5739	1.03	
	5133	120.8	4960	1.03	
11 "	4319	198.8	4229	1.02	
12 "	4702	155	4287	1.09	
13 "	5606	146.6	5302	1.05	
14 "	6004	152.8	5526	1.02	0.20 NaCl.
15 "	4805	249.2	4772	1.01	
16 "	2563	237.4	2525	1.01	
17 "	4306	182.2	4264	1	
18 "	3885	164.8	3857	1	
19 "	4170	195.1	4151	1	
20 "	3127	208.2	3100	1	
21 "	3421	266.2	3398	1	
22 "	3785	175	3723	1.01	
23 "	1308	117	1244	1.05	

Chien H, roux, mâle.

Date	Poids	Aliment Subst. introduite	Urine	Densité	Δ	NaCl	Urée	Phosphates	Observations
25-III-08	5250	Spratt	240	1017	-1.126	0.048 0.02 ^{0/6}	7.20 3 ^{0/6}	0.412 0.171 ^{0/6}	
26 "	—	—	285	1018	-1.17	0.057 0.02	7.69 2.70	0.438 0.153	
27 "	5200	—	230	1017	-1.15	0.046 0.02	7.67 3.30	0.39 0.16	
28 "	5300	—	300	1014	-0.92	0.03 0.01	6.60 2.20	0.29 0.09	
29 "	—	—	390	1015	-1.06	0.234 0.06	11.14 2.80	0.39 0.10	
30 "	—	—	320	1017	-1.09	0.288 0.09	8.32 2.60	0.54 0.13	
moyne	5250		294	1017	-1.10	0.115 0.03	8.10 2.76	0.416 0.141	
31 "		avant	110	1016	-1.10	0.319 0.29	2.53 2.30	0.275 0.25	Urines par heure = 24. NaCl id. = 0.007, 4 h. d'observation, depuis 8 h. du matin.
		Inj. s.-c. 3 gr. Phlor.							
		Heures 1	15	1040	-1.36	indosable			
		2	14	1048	-1.70	id.			
		3	10	1049	-1.80	0.005 0.05			
		4	6	1049	-1.94	indosable			
		5	13	1053	-2.11	0.013 0.10			
		6	6	1056	-2.38	indosable			
		13 h. 1/2 après	11	1065	-2.86	0.005 0.045	? ?	? ?	Urines par heure = 0.8 NaCl id. = 0.0003.
		Total	187			0.342 0.182	1 77 2.30	0.328 0.17	Sucre 10 ^{0/6} = 0.77.
1-IV-08	5050		300	1070	-2.81	0.03 0.01	0.60 3.30	0.73 0.24	Sucre 10.5 ^{0/6} = 3 gr., n'a pas mangé.
2 "	4800		180	1070	-3.09	0.05 0.028	0.48 3.60	0.85 0.47	Sucre 10.2 ^{0/6} = 1.83, peu mangé.
3 "	4850		90	1080	-4.19	0.08 0.038	2.16 4.40	0.108 0.52	Sucre 10.5 ^{0/6} = 0.915, mange mieux.

7 "	id.	190	1030	-1.72	0.19	0.10	4.56	2.40	0.44	0.23	Sucres 0.50 ‰ = 0.095.
8 "	4750	275	1019	-1.28	0.082	0.03	7.70	2.80	0.39	0.14	Sucres 0.
9 "	4700	200	1018	-1.30	0.22	0.11	6.00	3.00	0.38	0.19	
10 "	4850	340	1017	-1.18	0.476	0.14	8.50	2.50	0.51	0.15	
11 "	id.	270	1020	-1.33	0.486	0.14	7.29	2.70	0.54	0.20	
12 "	4750	285	1016	-1.09	0.484	0.17	5.70	2.00	0.38	0.13	
13 "	4850	310	1018	-1.24	0.442	0.14	7.44	2.40	0.589	0.19	
14 "	4850	340	1017	-1.16	0.578	0.17	6.80	2.00	0.54	0.15	
15 "	4960	315	1018	-1.25	0.535	0.17	7.56	2.40	0.63	0.20	
moyenne	id.	310	1017	-1.20	0.50	0.16	7.38	2.30	0.53	0.14	
16 "	4770	23	1017	-1.41	0.029	0.125	0.69	3.60	0.036	0.156	Urines par heure = 8. NaCl id = 0.09. — 3 h. d'observation.
	id. avant 0.20 NaCl + inj s.c. 3 gr. Phlor.										
	Heures 1	24	1025	-1.28	0.048	0.20	—	—	—	—	Sang.
	2	16	1040	-1.43	0.016	0.10	—	—	—	—	Id.
	3	10	1050	-1.68	indosable		—	—	—	—	Id.
	4	8	1050	-1.81	0.008	0.10	—	—	—	—	Id.
	5	7	1050	-1.95	0.003	0.043	—	—	—	—	
	6	85	1050	-2.11	0.004	0.047	0.735 (6 h.)	1.00	0.022 (6 h)	0.03	Sucres 10 ‰ = 0.73 (6 heures).
	14 heures après	160	1055	-2.30	0.048	0.03	4.00	2.60	0.372	0.23	Sucres 18 ‰ = 2.88, n'a pas mangé.
	0.20 NaCl total	256.5			0.156	0.06			0.428	0.17	
17 "	id.	85	1078	-2.41	0.004	0.047	?	?	?	?	Sucres 4 ‰. Mort. A l'autopsie. Infractus hémorragique au cœur. Macroscopiquement, le rein est néphrétique. Analyse microscopique des urines : cylindres épithéliaux et hyalins; globules blancs et rouges. Albumine.

Chien J, roux, mâle.

Date	Poids	Aliment Subst. introduite	Urine	Densité	Δ	NaCl	Urée	Phosphates	Observations
7-V-08	4200	Spratt	150	1020	-1.34	0.105	0.07%	0.48 0.32 %	
8 "	—		280	1017	-1.22	0.308	0.11	0.60 0.21	
9 "	—		155	1018	-1.21	0.155	0.10	0.257 0.16	
10 "	4200		250	1020	-1.66	0.20	0.08	0.57 0.23	
11 "	—		255	1017	-1.24	0.204	0.08	0.469 0.18	
12 "	—		290	1019	-1.28	0.203	0.07	0.59 0.20	
13 "	4150		190	1023	-1.43	0.437	0.23	0.475 0.25	
moyne			224	1017	-1.36	0.23	0.10	0.491 0.22	
14 "		avant	43	1025	-1.11	0.077	0.18	0.094 0.22	4 h. d'observation. Urines p. hre : 10. NaCl id. = 0.019 depuis 8 h. du matin.
		Inj. s.-c. 3 gr. Phlor.							Pas de sucre.
		Heures 1	2.5	1040	—	0.0044	0.176		Sucre.
		2	8.5	1020	-0.67	0.017	0.20		id.
		3	11.5	1030	-1.02	0.0057	0.049		id.
		4	7.5	1030	-1.58	0.007	0.093		id.
		5	6.5	1030	-1.51	0	0		id.
		6	7	1037	-1.22	0.0035	0.05	0.03(6h.) 0.069	id.
		14 h. après	0	—	—	0	0		
		Total	43.5			0.1156	0.13	1.294 1.49	
15 "	3350		200	1057	-1.80	0.02	0.01	0.124 0.14	Sucre 5 ‰ = 1 gr. Ne mange pas.
16 "	—		76	1056	-2.72	0.038	0.051	1.06 0.53	Sucre 6.5 ‰ = 0.49. Pas d'albumine.
17 "	—		91	1060	-3.27	0.091	0.10	0.23 0.30	Sucre 6.5 ‰ = 0.59. id.
18 "	2950		27	1040	-2.01	0.019	0.07	0.37 0.40	Sucre 6 ‰ = 0.16. Mort.
19 "	2930							0.081 0.30	Les urines contiennent de l'albumine et des leucocytes, mais pas de cylindres. Macroscopiquement, les reins présentent à la coupe de la congestion rénale légère. Microscopiquement : rien !

Chien J, mâle.

Date	Poids	Aliment Subst. introduite	Urine	Densité	Δ	NaCl	Urée	Phosphates	Observations
6-VI-08	7050	Spratt + 0.20 NaCl	—	—	—	—	—	—	
7 "	id.	id.	430	1015	-1.08	1.24 0.20 ^{0/100}	9.46 2.20 ^{0/100}	0.63 0.14 ^{0/100}	
8 "	id.	id.	210	1017	-1.18	0.441 0.21	5.25 2.50	0.55 0.26	
9 "	id.	id.	315	1016	-1.05	0.409 0.13	7.87 2.10	0.30 0.095	
10 "	7130	id.	260	1013	-1	0.338 0.13	5.98 2.30	0.25 0.096	
11 "	id.	id.	280	1015	-1.07	0.196 0.07	7.00 2.50	0.25 0.095	
Moyenne			299	1015	-1.07	0.525 0.175	7.11 2.30	0.39 0.13	
12 "	7180	id. avant inj. s.-c. 3.50 Phlor.	180	1018	-1.39	0.18 0.10	5.94 3.30	0.25 0.13	2 h. d'observation. Début 8 h. du matin.
		5 min. après	110	1018	-1.19	0.077 0.07	3.08 2.80	0.14 0.13	
		Heures 1	105	1020	-1.29	0.042 0.04	2.41 2.30	0.109 0.10	Sucres 0.75 ^{0/100} = 0.078.
		" 2	9	1050	?	0.0045 0.05	?	?	Sucres id.
		" 3	0	—	—	—	—	—	Rien !
		" 4	0	—	—	—	—	—	
		" 5	0	—	—	—	—	—	
		" 6	0	—	—	—	—	—	
		10 heures après	0	—	—	—	—	—	
		total	404	—	—	0.363 0.07	11.43 2.80	0.499 0.12	
13 "	6850	id.	240	1057	-2.37	0.124 0.05	7.20 3.00	0.52 0.22	Sucres = 8.75 ^{0/100} = 2.10. Mange tout.
14 "	6870	id.	90	1060	-3.63	0.135 0.15	3.33 3.70	0.27 0.30	Sucres = 6 ^{0/100} = 0.54.

15 "	6820	id.	175	1054	- 3.43	0.175	0.10	5.77	3.30	0.35	0.20	Sucré = 3.50 ‰ = 0.43.
16 "	6750	id.	120	1030	- 2.56	0.21	0.17	3.36	2.80	0.27	0.22	Sucré = 0.40 ‰ = 0.048.
17 "	6900	id.	115	1030	- 2.32	0.028	0.024	3.56	3.10	0.33	0.29	Sucré = 0.
18 "	6800	sans sel.	360	1017	- 1.18	0.54	0.15	9.36	2.60	0.288	0.03	
19 "	6800	id.	265	1017	- 1.22	0.079	0.03	6.89	2.60	0.226	0.08	
20 "	6800	id.	240	1017	- 1.11	0.12	0.05	6.24	2.60	0.168	0.07	
21 "	6820	id.	210	1017	- 1.14	0.147	0.07	5.04	2.40	0.19	0.09	
22 "	6750	id.	315	1018	- 1.32	0.189	0.06	7.52	2.30	0.28	0.08	
23 "	6800	id.	200	1018	- 1.30	0.06	0.03	5.40	2.70	0.18	0.09	
moyne			246	1017	- 1.21	0.117	0.047	6.01	2.40	0.208	0.08	
24 "	6800	id. avant	0	—	—	—	—	—	—	—	—	1 1/2 heures d'observation.
inj. s.-c. 3.50 Phlor												
Heures 1												
"	2		0	—	—	—	—	—	—	—	—	
"	3		1	—	—	0.001	0.10	—	—	—	—	
"	4		31	1035	- 1.24	0.031	0.10	—	—	—	—	Sucré = 1.50 ‰ = 0.046.
"	5		0	—	—	—	—	—	—	—	—	
"	6		76	1030	- 1.16	0.038	0.05	1.29	1.19	0.059	0.05	Sucré 5 ‰ = 0.38. Pas d'albumine.
16 h. 1/2 après												
total												
25 "	6800	id.	53	1050	- 3.51	0.026	0.049	2.27	4.30	0.058	0.11	Sucré 1 ‰ = 0.053.
26 "	id.	id.	180	1025	- 2.08	0.125	0.07	4.50	2.50	1.20	0.60	Sucré — traces.
27 "	6950	id.	370	1020	- 1.74	0.148	0.04	10.36	2.80	0.51	0.13	Sucré = 0.
28 "	id.	id.	255	1020	- 1.60	0.127	0.05	6.37	2.50	0.30	0.11	

Chien J, mâle.

Date	Poids	Aliment Subst. introduite	Urine	Densité	Δ	NaCl	Urée	Phosphates	Observations
6-VI-08	7050	Spratt + 0.20 NaCl	—	—	—	—	—	—	
7 "	id.	id.	430	1015	-1.08	1.24 0.20 ^{0/100}	9.46 2.20 ^{0/100}	0.63 0.14 ^{0/100}	
8 "	id.	id.	210	1017	-1.18	0.441 0.21	5.25 2.50	0.55 0.26	
9 "	id.	id.	315	1016	-1.05	0.409 0.13	7.87 2.10	0.30 0.095	
10 "	7130	id.	260	1013	-1	0.338 0.13	5.98 2.30	0.25 0.096	
11 "	id.	id.	280	1015	-1.07	0.196 0.07	7.00 2.50	0.25 0.095	
Moyne			299	1015	-1.07	0.525 0.175	7.11 2.30	0.39 0.13	
12 "	7180	id. avant inj. s.-c. 3.50 Phlor.	180	1018	-1.39	0.18 0.10	5.94 3.30	0.25 0.13	2 h. d'observation. Début 8 h. du matin.
		5 min. après	110	1018	-1.19	0.077 0.07	3.08 2.80	0.14 0.13	
		Heures 1	105	1020	-1.29	0.042 0.04	2.41 2.30	0.109 0.10	Sucre 0.75 ^{0/100} = 0.078.
		" 2	9	1050	?	0.0045 0.05	?	?	Sucre id.
		" 3	0	—	—	—	—	—	Rien !
		" 4	0	—	—	—	—	—	
		" 5	0	—	—	—	—	—	
		" 6	0	—	—	—	—	—	
		16 heures après	0	—	—	—	—	—	
		total	404	—	—	0.363 0.07	11.43 2.80	0.499 0.12	
13 "	6850	id.	240	1057	-2.37	0.124 0.05	7.20 3.00	0.52 0.22	Sucre = 8.75 ^{0/100} = 2.10. Mange tout.
14 "	6870	id.	90	1060	-3.63	0.135 0.15	3.33 3.70	0.27 0.30	Sucre = 6 ^{0/100} = 0.54.

15 "	6820	id.	175	1054	- 3.43	0.175	0.10	5.77	3.30	0.35	0.20	Sucre = 3.50 ‰ = 0.43.
16 "	6750	id.	120	1030	- 2.56	0.21	0.17	3.36	2.80	0.27	0.22	Sucre = 0.40 ‰ = 0.048.
17 "	6900	id.	115	1030	- 2.32	0.028	0.024	3.56	3.10	0.33	0.29	Sucre = 0.
18 "	6800	sans sel.	360	1017	- 1.18	0.54	0.15	9.36	2.60	0.288	0.03	
19 "	6800	id.	265	1017	- 1.22	0.079	0.03	6.89	2.60	0.226	0.08	
20 "	6800	id.	240	1017	- 1.11	0.12	0.05	6.24	2.60	0.168	0.07	
21 "	6820	id.	210	1017	- 1.14	0.147	0.07	5.04	2.40	0.19	0.09	
22 "	6750	id.	315	1018	- 1.32	0.189	0.06	7.52	2.30	0.28	0.08	
23 "	6800	id.	200	1018	- 1.30	0.06	0.03	5.40	2.70	0.18	0.09	
moyne			246	1017	- 1.21	0.117	0.047	6.01	2.40	0.208	0.08	
24 "	6800	id. avant	0	—	—	—	—	—	—	—	—	1 1/2 heures d'observation.
		inj. s.-c. 3.50 Phlor										
		Heures 1	0	—	—	—	—	—	—	—	—	
		" 2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	
		" 3	1	—	—	0.001	0.10	—	—	—	—	
		" 4	31	1035	- 1.24	0.031	0.10	—	—	—	—	Sucre = 1.50 ‰ = 0.046.
		" 5	0	—	—	—	—	—	—	—	—	
		" 6	76	1030	- 1.16	0.038	0.05	1.29	1.19	0.059	0.05	Sucre 5 ‰ = 0.38. Pas d'albumine.
		16 h. 1/2 après	280	1050	- 2.36	0.14	0.05	6.72	2.40	0.59	0.13	Sucre 6.50 ‰ = 1.82. Mange tout.
		total	388			0.21	0.05	8.01	2.00	0.449	0.11	
25 "	6800	id.	53	1050	- 3.51	0.026	0.049	2.27	4.30	0.058	0.11	Sucre 1 ‰ = 0.053.
26 "	id.	id.	180	1025	- 2.08	0.125	0.07	4.50	2.50	1.20	0.60	Sucre — traces.
27 "	6950	id.	370	1020	- 1.74	0.148	0.04	10.36	2.80	0.51	0.13	Sucre = 0.
28 "	id.	id.	255	1020	- 1.60	0.127	0.05	6.37	2.50	0.30	0.11	

Lapin A.

Alimentation : 500 à 600 grammes de carottes.

Date	Poids	Substance introduite	Urine	Densité	Δ	Chlorures	Urée	Phosphates	Observations
17-VI-07	1700		350	1010	-0.40	0.167 0.05%	0.335 0.10%	0.10 0.03	
18 "	id.		430	1010	-0.46	0.086 0.02	0.43 0.10	0.17 0.04	
19 "	1600		400	1010	-0.50	0.36 0.09	0.44 0.11	0.224 0.056	
20 "	id.		470	1010	-0.43	0.235 0.05	0.376 0.08	0.141 0.03	
21 "	1770	1 gr. Phlor. per os.	370	1010	-0.46	0.148 0.04	0.185 0.05	0.118 0.032	
—	1674		401	1010	-0.45	0.199 0.05	0.353 0.08	0.15 0.37	
22 "	1720		400	1009	-0.40	0.28 0.07	0.332 0.07	0.076 0.019	Sucre : 0
23 "	1700		390	1013	-0.49	0.156 0.04	0.195 0.05	0.234 0.06	id.
24 "	2660		330	1011	-0.53	0.066 0.02	0.429 0.13	0.132 0.04	id.
25 "	1600	2 gr. Phlor. per os.	420	1011	-0.51	0.252 0.06	0.42 0.10	0.168 0.04	
26 "	1500		410	1011	-0.54	0.533 0.13	0.123 0.03	0.077 0.019	Sucre : 0
27 "	1520		350	1010	-0.47	0.35 0.10	0.63 0.18	0.014 0.04	id.
28 "	id.	0.50 NaCl per os.	320	1011	-0.46	0.256 0.08	0.096 0.03	0.12 0.038	id.
29 "	1710		380	1011	-0.57	0.646 0.17	0.076 0.02	0.076 0.02	
30 "	id.		460	1015	-0.53	0.552 0.12	0.138 0.03	0.128 0.027	
1-VII-07	1620		430	1010	-0.45	0.473 0.11	0.129 0.03	0.068 0.015	
2 "	id.	2 gr. Phlor. + 0.50 NaCl.	390	1012	-0.56	0.273 0.07	0.117 0.03	0.156 0.04	
3 "	1650		305	1010	-0.44	0.823 0.26	0.09 0.03	0.024 0.008	Sucre : 0
4 "	1550		350	1010	-0.52	0.42 0.12	0.395 0.09	0.08 0.023	id.
5 "	1600		520	1011	-0.54	0.26 0.05	0.171 0.03	0.15 0.03	id.
6 "	1620		440	1010	-0.43	0.616 0.14	0.132 0.03	0.035 0.008	
7 "	id.		460	1010	-0.40	0.368 0.08	0.092 0.02	0.046 0.01	

Lapin A.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta = \Delta - (60 \times p)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{P}$	Substance introduite
17-VI-07	9059	37	7290	1.08	1 gr. Phloridzine.
18 "	11635	44.8	11332	1.03	
19 "	12500	44.6	11150	1.1	
20 "	12631	40	11712	1.07	
21 "	9610	43.6	9114	1.05	
	10805	42	10085	1.07	
22 "	9302	35.8	8907	1.1	2 gr. Phloridzine.
23 "	11241	46.6	10690	1.05	
24 "	10536	51.8	10297	1.05	
25 "	13387	47.4	13442	1.07	
26 "	14760	46.2	12628	1.1	
27 "	10822	41	9440	1.1	
28 "	9684	41.2	8673	1.1	0.50 NaCl.
29 "	12666	46.8	10400	1.2	
30 "	14257	45.8	12326	1.1	
1-VII-07	11944	38.4	10192	1.1	
2 "	13419	51.8	12470	1.08	2 gr. Phl. + 0,50 NaCl.
3 "	8133	28.4	5249	1.5	
4 "	11741	44.8	10116	1.1	
5 "	17550	51	16575	1.06	
6 "	11679	34.6	9397	1.2	
7 "	11296	35.2	9995	1.1	

Lapin B.

Calcul de Δ .

Date	$\frac{V \times \Delta}{P}$	$\delta \wedge \Delta - (60 \times p)$	$\frac{V \times \delta}{P}$	$\frac{\Delta}{\delta}$	Substance introduite
1-VII-07	11757	49.6	10604	1.1	Inj. s. c. de 2 gr. Phloridzine.
2 "	11731	48.4	10919	1.07	
3 "	10887	40.2	9467	1.1	
4 "	12496	41.2	10502	1.1	
5 "	15476	49	12740	1.1	
	11566	45	10205	1.1	
6 "	15061	48.6	13555	1.1	
7 "	13060	52	12912	1.1	
8 "	12761	42.2	11458	1.1	
9 "	10790	50	10179	1.06	
10 "	14350	42.8	10967	1.3	0,50 NaCl per os.
11 "	13650	36	10920	1.2	
12 "	13190	39.8	11169	1.1	
13 "	14764	41.8	12604	1.1	
14 "	11178	40.2	9985	1.1	
15 "	13300	54.4	10336	1.3	0,50 NaCl + 2 gr. Phloridzine en injection sous-cutanée.
16 "	17342	55.6	15065	1.2	
17 "	16529	55	14903	1.1	
18 "	13335	42.2	11379	1.1	
19 "	10660	35	9100	1.1	

Avril 1909.



Ueber Isopral,

VON

Dr MED. ET PHIL. E. IMPENS, ELBERFELD.

In den Therapeutischen Monatsheften, September 1903, habe ich eine kleine Studie über den Trichlorisopropylalkohol oder Isopral veröffentlicht, in welcher ich gezeigt habe, dass dieses Hypnoticum annähernd zweimal so wirksam als Chloralhydrat ist, dabei aber bei den verschiedensten Versuchstieren einen breiteren Raum zwischen Dosis efficax und Dosis letalis lässt, also eine breitere « Zône maniable » besitzt. Ausserdem habe ich bewiesen, dass die kleinen Mengen, welche zur Erzeugung des Schlafes genügen, nur eine geringe Blutdruckherabsetzung veranlassen, und keinen nachteiligen Einfluss auf Herztätigkeit und Atmung ausüben.

Als charakteristische Eigenschaft des Isoprals habe ich die Leichtigkeit hervorgehoben, mit welcher die Tiere sich nach Darreichung der einfach hypnotischen Dosen erholen.

Nach grossen Gaben machen sich dagegen alle Wirkungen der chlorhaltigen Schlafmittel bemerkbar.

Ich habe in meinen Versuchen gezeigt, dass die rasche und intensive Wirkung des Trichlorisopropylalkohols wohl zum grössten Teil auf seinen hohen Teilungscoefficient zwischen Lipoiden und Wasser zurückzuführen ist.

Ueberzeugt in dem Isopral ein Hypnoticum zu haben, welches in kleineren Dosen und daher schonender für die Circulationsorgane wirkt, empfahl ich dieses Präparat als Ersatz für Chloralhydrat.

HATCHER griff in der Juninummer 1907 des « Journal of the American medical Association » meine Arbeit an, und versuchte den Beweis zu führen, dass Isopral nicht so wirksam ist, wie ich es angegeben habe, und ausserdem für den Kreislauf gefährlicher ist als Chloralhydrat. Ich habe, gelegentlich meiner Erwiderung in der Decembern timer 1907 des « Journal of the American medical Association », gezeigt, dass die Zahl der HATCHER'schen Versuche viel zu gering war, um die Dosis efficax des Isoprals festzustellen, und weiter, dass seine Experimente an Hunden, mit intravenöser Einspritzung des intensiv wirksamen Hypnoticums, ein entstelltes Bild der Einwirkung dieses Schlafmittels auf Kreislauf und Atmung gegeben hatten.

Wie vorsichtig man bei der Beurteilung der Ergebnisse, welche man nach Injection eines Präparates in die Vene bekommt, sein muss, hat Professor MAYOR in einem lehrreichen Aufsatz im Märzheft der « Therapeutischen Monatshefte » 1908 bewiesen. Seine Versuche mit dem Kaliumcarbonat illustrieren in ausgezeichneter Weise die Verzerrung der Symptome, welche durch Einspritzung in die Vene hervorgerufen werden kann. (Seite 126.) « Ein Kubikcentimeter einer 10 %igen Kaliumcarbonatlösung, sagt MAYOR, den man einem Kaninchen intraarteriell einspritzt, ruft, je nach der Dauer der Injection, ausgesprochene Verlangsamung des Pulses mit Erhöhung des Blutdruckes hervor. Spritzt man hingegen die gleiche Quantität der gleichen Lösung in die Jugularvene ein, so muss die Dauer der Injection 40-60 Sekunden betragen, wenn man das Kaninchen nicht töten will, und trotz sehr langsamer und vorsichtiger Einspritzung kommt es doch noch zu plötzlichem Herzstillstand. Wenn man verdünntere Lösungen, z. B. 2 % Kaliumcarbonat einspritzt, so kann der Versuch ohne Gefahr mehrere Male wiederholt werden. Nach intraarterieller Injection beobachtet man im Allgemeinen eine ziemlich starke Erhöhung des Blutdruckes, nach intravenöser eine ziemlich starke Senkung. »

Dass die intravenöse Methode, wenn sie mit grosser Vorsicht angewandt wird, auch brauchbare Ergebnisse liefern kann, unterliegt keinem Zweifel. In der Tat berichtet MAYOR in der 12^{en} Nummer der « Revue médicale de la Suisse Romande », 1905 über Versuche, welche er mit Chloralhydrat, Isopral und Hedonal angestellt hat, und bestätigt vollkommen die Resultate meiner Untersuchungen, obgleich er die Hypnotica immer intravenös appliziert hat, während ich dieselben in meinen Experimenten nur per os verabreicht habe.

« D'une façon générale, sagt MAYOR, l'on voit donc que chez le lapin et à dose somnifère le chloral abaisse la tension sanguine et ralentit le pouls dans des proportions plus considérables que ne le font l'isopral, le dormiol et l'hédonal. » Aus seinen Versuchen am Hund zieht MAYOR weiter folgende Schlüsse : « Avec l'isopral nous nous trouvons en présence d'un corps d'une nocivité moindre que celle attribuable au chloral et même au dormiol; le tracé est typique; l'isopral n'a abaissé la pression plus que ne l'a fait le chloral que dans un seul cas.... »

« Il nous est possible de classer nos somnifères du groupe du chloral par ordre de nocivité décroissante à l'égard du cœur et des vaisseaux de la façon suivante :

	Chloral
	Dormiol
{	Hédonal
{	Isopral.

« Dans la pratique nous pouvons admettre, d'après nos recherches que l'hédonal et l'isopral sont moins nocifs que le chloral. »

Ausserdem hat MAYOR bei seinen Untersuchungen ebenfalls die stärkere Wirksamkeit des Isoprals und die leichtere Rückkehr aus dem Isopralschlaf zum normalen Zustand constatieren können.

SCHMITT aus Nancy hat mit diesem Hypnoticum Versuche an Fröschen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden angestellt und hat für die Dosis letalis und die Dosis efficax Werte bekommen, welche mit den meinigen gut übereinstimmen. Er bestätigt, dass bei den meisten Versuchstieren der Raum zwischen Dosis letalis und Dosis hypnotica für das Isopral breiter als für das Chloralhydrat ist. (*Revue médicale de l'Est*, No 20, 1904) Gerade auf diesen günstigen Ausfall des Toxicitätsquotienten, und nicht auf die Grösse der absoluten Toxicität, habe ich mich seinerzeit gestützt um das Isopral als Schlafmittel zu empfehlen. Dass die Wirkung hoher Isopraldosen auf Herz und Gefässe mit derjenigen des Chloralhydrats eine weitgehende Analogie besitzt, habe ich in meiner Abhandlung gezeigt. Diese Tatsache hat auch SCHMITT constatiert; wenn er aber aus derselben schliesst, dass das Isopral keinen besonderen Vorteil gegenüber dem Chloralhydrat in der Praxis bietet, so ist dieses Urteil im Widerspruch mit dem Ergebnis seiner Toxicitätsversuchen und dem Inhalt der Bemerkungen, welche er an dasselbe knüpft.

Professor SCHMITT übersieht dabei, dass die zur Erzeugung des Schlafes genügenden kleinen Isopralmengen die Circulation entschieden mehr schonen als die zur Erzielung des gleichen hypnotischen Effektes nötigen grösseren Chloralhydratdosen.

Ausser MAYOR und SCHMITT hat noch FREY die intensivere hypnotische Wirkung des Isoprals beobachten können, und zwar an Kaulquappen. (*Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XIII p. 460).

ANIBALE CARUSI endlich bestätigt ebenfalls in der « *Riforma medica* », 1906 10/II meine Angaben über den Einfluss des Isoprals auf die Herz-tätigkeit und die Atmung.

Im vorigen Jahre hat SOLLMANN die HATCHER'schen Kritiken wieder aufgenommen und in seiner Abhandlung « *A comparative study of the dosage and effects of Chloralhydrate, isopral and bromural on cats* », versucht dieser Autor den Beweis zu erbringen, dass Isopral gefährlicher als Chloralhydrat ist. An der Hand seines statistischen Materials bemüht er sich zunächst zu zeigen, dass ich bei der Katze die Dosis letalis des Chloralhydrats viel zu niedrig aufgestellt habe. Unterzieht man sich der Mühe SOLLMANS Versuche sorgfältig durch zu mustern, so kommt man zu der Ueberzeugung, dass seine Kritik in keiner Weise berechtigt ist, und dass er aus seinen Daten die Dosis letalis von 0,44 g. pro Kilo ganz willkürlich herausgesucht hat.

SOLLMANN hat in seinen Untersuchungen den Fehler begangen keine genügende Auswahl unter seinen Versuchstieren zu treffen : ganz junge unentwickelte Tiere werden neben grossen und erwachsenen ohne Unterschied verwendet. Weiter sind die meisten Versuchstiere wiederholt gebraucht worden, und zwar nach viel zu kurzen Intervallen. Man findet in SOLLMANN'S Protocollen solche Katzen, welche abwechselnd für Chloralhydrat und Isopral 3 bis 4 Mal mit Pausen von nur einigen Tagen benutzt worden sind. Ich brauche kaum zu betonen, dass die Ergebnisse solcher Versuche total unzuverlässig sind, weil die ersten Versuche naturgemäss eine Schwächung hinterlassen, welche noch nicht gehoben ist, wenn die folgenden Versuche anfangen.

SOLLMANN hat selbst die Empfindung gehabt, dass seine Resultate nicht einwandfrei waren. Aus diesem Grunde versucht er zu zeigen, dass die grossen Altersdifferenzen ohne Einfluss auf die Wirkung der Schlafmittel sind. Dass dies aber nicht zutrifft, ist eine längst anerkannte Tatsache. Ausserdem will er aus der Berechnung seiner Ergebnisse alle Tiere ausschalten, welche in den vorhergehenden Versuchen mehr als 10 % ihres Körpergewichtes eingebüsst haben. Abgesehen davon, dass er nicht beurteilen kann, ob im Augenblick, wo er die Tiere wieder verwendet, die Gewichtsabnahme zum Stillstande gekommen ist, ist diese Grenze ganz willkürlich gezogen, sie giebt jedenfalls keine Gewähr dafür, dass die Versuchstiere sich wieder in einem normalen Zustand befinden.

Betrachten wir nun seine Versuchsergebnisse etwas genauer :

Was Chloralhydrat anbetrifft, sind 37 Experimente mit Dosen bis 0,45 g. pro Kilo aufwärts angestellt worden.

Von 8 Katzen, welche weniger als 0,2 gr. pro Kilo bekommen haben, sind 3 gestorben, darunter eine angeblich beim Einführen des Thermometers, eine andre unter krampfartigen Erscheinungen ; die dritte war vorher schon 2 Mal gebraucht worden.

Unter fünf Katzen, welchen 0,2 bis 0,22 g. pro Kilo verabreicht wurde, sind zwei gestorben ; beide sollen auch Krämpfe gehabt haben. Sechs Tiere haben 0,25 g. pro Kilo bekommen ; davon sind 4 gestorben. Zwei der gestorbenen Katzen hatten erbrochen, und hatten demnach nicht die volle Dosis bei sich behalten ; alle vier waren vorher schon gebraucht worden.

Von 5 Katzen, welchen 0,3 bis 0,35 g. pro Kilo gegeben wurde, hat eine erbrochen, unter den 4, welche ihre volle Dosis beibehalten haben, sind zwei gestorben, welche vorher für andere Versuche nicht gebraucht wurden.

Endlich unter 13 Katzen, welchen 0,4 bis 0,45 g. pro Kilo verabreicht wurde, haben 8 erbrochen ; von den 5 Katzen, welche tatsächlich die eingegebene Dosis bei sich behalten haben, sind 3 gestorben. Von den 6 Tieren, welche einen Teil der Dosis erbrochen haben, sind noch 2 gestorben.

Es ist mir nicht verständlich, wie man nach solchen Ergebnissen die Dosis letalis des Chloralhydrate auf 0,44 g. pro Kilo schätzen kann.

Gelegentlich zahlreicher Versuche, welche ich seinerzeits mit einer Reihe gechlorter Schlafmittel der aliphatischen Alkohol- und Aldehyd-klasse angestellt habe, ist auch das Chloralhydrat zum Vergleich untersucht worden.

Die Dosis letalis minima wurde dabei an gesunden Katzen ermittelt und betrug 0,25 g. pro Kilo. Ich glaube nicht, dass die Resultate von SOLLMANS Versuchen imstande sind den Wert dieser Bestimmung zu erschüttern.

Meine Angabe stimmt auch mit der bekannten Tatsache, dass gerade Katzen gegenüber Chloralhydrat sehr empfindlich sind, überein. (Vergleiche unter anderen A. FALCK, Lehrbuch der praktischen Toxicologie, p. 185).

HATCHER hat noch einige Versuche mit Chloralhydrat an Katzen gemacht. Die Ergebnisse derselben sind am Schluss der Sollmannschen Abhandlung angegeben. Die angewandten Dosen sind aber derart gewählt worden, dass diese Experimente für die genauere Bestimmung der letalen Gabe ganz belanglos sind. Sie sind nämlich einerseits zu niedrig, andererseits zu hoch gewählt worden und ausserdem wurden sie in vielen Fällen geteilt verabreicht.

SOLLMANS Versuche mit Isopral, sind teils aus den oben erwähnten Gründen, teils wegen ungenügender Pflege der Tiere während der Narkose, ebenfalls kaum geeignet um ein klares Bild der Toxicität dieses Hypnoticums zu liefern.

Unter den 25 Katzen, welchen 0,2 bis 0,35 g. Isopral pro kilo verabreicht wurde, befanden sich nur 12 frische Tiere. Alle anderen waren vorher schon gebraucht worden.

Von den 7 Katzen, welche 0,25 g. beziehungsweise 0,275 g. pro kilo bekommen haben, sind 4 für andere Versuche vorgebraucht worden; dieselben sind gestorben. Die drei andren sind am Leben geblieben.

14 Tiere haben 0,3 bis 0,35 g. pro Kilo empfangen; darunter befanden sich 7 Tiere, welche vorher zum Teil verhältnismässig hohe Dosen Chloralhydrat überstanden hatten. Die Mortalität ist dementsprechend bei diesen grossen Dosen sehr hoch. Nur 2 Katzen sind am Leben geblieben, darunter eine mit 0,35 g. pro Kilo.

Untersuchungen, welche ich nachträglich an einer Reihe von 12 Katzen angestellt habe, zeigen, dass diese Tiere grosse Unterschiede in ihrer Resistenz Isopral gegenüber aufweisen. Es starben in meinen Versuchen circa 50 % der Versuchstiere nach Dosen von 0,25 bis 0,3 g. pro Kilo.

In meiner ersten Veröffentlichung hatte ich die Dosis letalis des Isoprals als 0,4 g. pro Kilo betragend angegeben. Die damaligen Versuche waren zufälligerweise an sehr widerstandsfähigen Tieren angestellt worden. Es ist demnach richtiger die Dosis letalis des Isoprals für Katzen

von 0,4 g. auf 0,25 - 0,3 g. pro Kilo herabzusetzen. Dieselbe nähert sich damit bei dieser Tiergattung derjenigen anderer Schlafmittel, wie Chloralhydrat, Veronal etc.

Durch diese Richtigstellung werden aber die Schlüsse, welche ich damals über die Wirkungsweise des Isoprals im Vergleich zu derjenigen des Chloralhydrats gezogen habe, absolut nicht erschüttert, denn dieselben stützen sich nicht allein auf Katzenversuche, sondern auch auf die zahlreichen Ergebnisse, welche ich an anderen Tiergattungen gewonnen habe, und welche anderwärts völlig bestätigt worden sind. Und ausserdem, trotz der Erniedrigung der Dosis letalis, bleibt der Toxicitätsquotient des Isoprals bei der Katze genau wie bei den anderen Tieren, entschieden günstiger als derjenige des Chloralhydrats.

In der Tat, nehmen wir für beide Hypnotica die gleiche Dosis letalis von 0,25 - 0,3 g. pro Kilo als Unterlage an (wozu uns die Versuchsergebnisse berechtigen), und berücksichtigen wir, dass der hypnotische Effekt des Isoprals etwa doppelt so stark ist als derjenige des Chloralhydrats, wie SOLLMANN es selbst zugiebt, so sehen wir, dass die « Zône maniable » des ersteren Schlafmittels fast das Doppelte von derjenigen des zweiten beträgt. Die Katze bildet demnach keine Ausnahme in dieser Hinsicht.

Die Tatsache, dass die wirksamen Dosen des Chloralhydrats der toxischen Dosis sehr nahe liegen, ist überhaupt allgemein bekannt. In NOTHNAGEL und ROSSBACH sehen wir diese Dosen wie folgt angegeben :

Einschläfernde Gabe	Tötliche Gabe
Frösche 0.05 g.	0.1 g.
Hühner-Taube 0.2 g.	0.5 g.
Kaninchen 1.0 - 2.0 g.	2.0 - 3.0 g.
Hunde 5 - 10 g.	10 - 16 g.

Für das Pferd giebt FRÖHNER an : Dosis letalis 150—200 gr; Dosis efficax : 100—150 g.

NEGOTIN setzt die Dosis, welche beim Hund einen festen Schlaf hervorruft, auf 0,4 bis 0,5 g. pro Kilogramm (0,25 g. soll nur einen oberflächlichen Schlaf erzeugen) und die Dosis letalis auf 1,0 bis 1,6 g. pro Kilo fest.

Die Werte, welche ich über die Toxicität und die « Zône maniable » des Chloralhydrats angegeben habe, sind im Durchschnitt etwas günstiger.

Ich glaube damit den Beweis erbracht zu haben, dass mein Urteil über die relative Giftigkeit des Chloralhydrats und des Isoprals der Wirklichkeit entspricht, und dass SOLLMANN sich im Irrtum befindet, indem er die Toxicität des Chloralhydrats bei der Katze als viel zu gering annimmt.

Eben so wenig darf man diesem Autor beistimmen, wenn er in der Brechwirkung, welche das Chloralhydrat bei den Versuchstieren häufig hervorruft, einen Vorteil für dieses Schlafmittel gegenüber Isopral erblickt.

Er behauptet nämlich, dass das Erbrechen vor der Resorption der hohen Dosen schützt, und dass aus diesem Grunde das Chloralhydrat entschieden weniger gefährlich ist als das Isopral, welches viel seltener emetisch wirkt.

Zunächst ist das Erbrechen nach Chloralhydrat in der Praxis lange nicht so frequent als im Tierversuch; zweitens wird das Chloralhydrat sehr häufig per clysmata appliciert.

Darum zeigt uns die leider sehr reiche Statistik der Chloralhydratvergiftungen, dass das Erbrechen als Schutzmittel kaum in Betracht kommt.

Aber, abgesehen von dieser Erwägung, ist es nicht richtig, einen solchen secundären, accidentellen und unberechenbaren Factor wie das Erbrechen für die Beurteilung der Toxicität eines Medicamentes in die Waagschale zu werfen, besonders wenn die Einnahme per os nicht der einzige Verabreichungsmodus darstellt.

Es ist selbstverständlich, dass nur solche Versuche berücksichtigt werden dürfen, in welchen die ganze verabreichte Dosis zur Resorption gelangt ist.

Nicht zutreffender sind die Behauptungen SOLLMANN's über die Neben- und Nachwirkungen des Isoprals. Wenn er auch zugiebt, dass dieses Hypnoticum nach mässigen Dosen eine promptere und leichtere Erholung gestattet als das Chloralhydrat nach entsprechenden Gaben, so will er doch gefunden haben, dass Isopral nach hohen Dosen eine längere und tiefere Cachexie hinterlässt.

Gelegentlich meiner Untersuchungen ist mir diese Tatsache nicht aufgefallen — und ich habe mich umsonst bemüht in den Tabellen oder Protocollen SOLLMANN's eine Begründung für diese Behauptung zu finden. Ich habe mir die Arbeit gemacht den Körpergewichtsverlust der Katzen nach Isopral und nach Chloralhydrat aus SOLLMANN's grosser Tabelle, Seite 36, nachzurechnen, und habe mich nicht überzeugen können, dass dieser Verlust nach Isopral bedeutender ist als nach Chloralhydrat. Und dies ist auch ziemlich natürlich, denn der Verlust an Körpergewicht hängt von unberechenbaren Umständen ab, wie die Dauer des Schlafes, die Nahrungsaufnahme, der Zustand des Tieres vor dem Gebrauch, der Umfang der Muskelbewegungen, die Grösse des Sauerstoffconsums und so weiter.

Betrachtet man SOLLMANN's Tabellen auf den Seiten 14, 15, 16 und 18, so findet man nirgends, dass die Zeit, bis zu welcher die Erholung eintritt, so wie die Zeit, die nach hohen Dosen zu einer vollständigen Erholung nötig ist, für Isopral länger als für Chloralhydrat ist.

Ich gebe hier diese Tabellen wieder :

Table 7. — Time required for the full development of the narcotic symptoms.

Dosage.	No. of Expts	Chloral Hydrate.	No. of Expts	Isopral.	No. of Expts.	Bromural.
Therapeutic.	8	40 m. to 2 h., mean = 1 hour . .	. .		8	8 m. to 2 1/2 h., mean = 1 1/2 hour.
Intermediate.	7	1 1/2 to 5 h., mean = 3/4 hour . .	15	7 1/4 to 75 m., mean = 20 min. .	8	6 m. to 2 1/2 h., mean = 1 1/2 hour.
Coma.	8	1/4 to 2 h., mean = 1/4 hour . .	3	18 to 30 min., mean = 23 min. .		
Fatal.	6	8 m. to < 1 1/4 h., mean = 1/4 h.	15	4 to 32 m., mean = 6 min. . .	7	12 m. to 3/4 h., mean = 1 1/2 hour.

Table 8. — Time when improvement starts.

Dosage.	No. of Expts	Chlorale Hydrate.	No. of Expts	Isopral.	No. of Expts	Bromural.
Therapeutic.	6	1 h. to < 5 h., mean = 3 1/2 hours . .	. .		4	1 h. to 1 1/2 ; mean = 1 1/4 hours.
Intermediate.	6	2 h. to overnight; mean = overnight	12	29 m. to > 5 h.; mean = 3/4 hour .	13*	3/4 h. to 7 1/2 h.; mean = 2 hours .
Coma and Fatal.*	6	1 h. to overnight; mean = overnight	10	1 h. to 1 1/2 d.; mean = 3 hours .		

* Where results are combined, they are uniform for both classes.

Table 9. — Duration of coma.

Dosage.	No. of Expts	Chloral Hydrate.	No. of Expts	Isopral.	No. of Expts	Bromural.
Intermediate.	2	6 h. to 1 d ; mean = overnight .	4	$1\frac{1}{4}$ h. to 5 h., mean = 2 hours .	6	$2\frac{3}{4}$ h. to 2 h ; mean = $1\frac{3}{4}$ hours.
Coma.	3	Overnight to $1\frac{1}{2}$ d ; mean = 1 d.	7	Overnight to 3 d.; mean = $1\frac{3}{4}$ d .	1	Overnight.
Fatal.	2	$3\frac{1}{2}$ to 4 d ; mean = $3\frac{1}{2}$ d. . .				

Table 10. — Time required for complete recovery from the narcotic effects.

Dosage.	No. of Expts	Chloral Hydrate.	No. of Expts	Isopral.	No. of Expts.	Bromural.
Therapeutic.	5	Overnight to 3 d.; mean = overnight	. .		8	1 h. to overnight; mean = 3 hours.
Intermediate.	6	Overnight to 2 d ; mean = $1\frac{1}{2}$ d	10	Overnight to $2\frac{1}{2}$ d ; mean = overnight.	8	Overnight to 2 d.; mean = overnight.
Coma.	7	Overnight to 3 d ; mean = 2 days.	7	$1\frac{1}{2}$ d. to 5 d.; mean = 4 days.	1	2 days.
Fatal.	3	3 d. to > 4 d.; mean = 4 days. .				

Die Erholung setzt, wie man aus SOLLMANNS Daten ersehen kann, mit Isopral eher ein als mit Chloralhydrat. In meinen eigenen Versuche habe ich diese interessante Tatsache stets constatieren können. Die klinische Erfahrung hat übrigens gezeigt, dass der Isopralschlaf in der Regel frei von unangenehmen Nachwirkungen ist, was man vom Chloralhydrat gerade nicht sagen kann.

Die Nachwirkungen eines Schlafmittels werden beim Versuchstiere in hohem Grade bedingt durch die natürliche, sehr wechselnde Widerstandsfähigkeit welches jedes Individuum aufweist, durch seinen Ernährungszustand, durch die Mengen seiner adipösen Reserven, durch die Pflege endlich, welche ihm während der Narcose gedeiht.

Ich habe meine Tiere während des tiefen, langen Schlafes, welcher sich nach hohen Dosen einstellt, stets in einem sehr warmen Raum gehalten, ausserdem habe ich sie regelmässig mit Milch ernährt. Auf diese Weise ist eine starke Abkühlung der Körpertemperatur vermieden worden, und die Nierentätigkeit war der Gefahr nicht ausgesetzt, wegen Mangel an disponibeler Flüssigkeit, unnötig eingeengt zu werden.

Die Tiere, bei welchen eine Erholung zu erwarten war, wurden nach Beendigung des Schlafes dementsprechend sehr schnell wieder munter, auch nach grossen Gaben des Hypnoticums.

Der Vorwurf, den SOLLMANN dem Isopral macht, ein längeres Siechtum zu verursachen, beruht zweifellos nicht auf einwandfreier Beobachtung.

Wir vermissen überhaupt in SOLLMANNS Abhandlung irgend eine Grundlage, welche die gegen mich und meine Isopralarbeit in ungewohnt scharfem und ungebürlichem Ton gerichteten Kritiken rechtfertigen könnte.

10 März 1909.

Se la bile modifichi l'azione purgativa dell' aloe e del calomelano,

RICERCHE DEL

Dr G. B. VALERI

Aiuto.

Le prime osservazioni scientifiche sull' aloe furono eseguite da WEDEKIND⁽¹⁾ il quale rilevò che è necessario che la bile defluisca normalmente nell'intestino perchè la droga produca effetto purgativo : infatti secondo questo autore la somministrazione per bocca di dosi anche altissime di aloe non dà effetto in individui itterici, e clisteri di gr. 7,5 a gr. 15 di estratto d'aloë sciolto in acqua non producono in individui normali azione diversa di un semplice clistere d'acqua. In qualche caso però se questi clisteri rimangono nell'organismo per un tempo piuttosto lungo producono scariche poltacee dopo circa otto ore : l'autore ammette che in questi casi l'aloë fosse assorbito e pervenuto al fegato subisse per parte della bile una modificazione tale che gli permetteva, ritornando nell'intestino di produrre effetto purgativo.

Dopo di lui DE CUBE⁽²⁾ iniettando nel retto di gatti gr. 1,25 di estratto d'aloë sciolto in acqua assieme a gr. 0,9 di bile secca ottenne energico effetto purgativo, mentre invece ciò non si verificò iniettando separatamente le stesse quantità di soluzione acquosa di aloë e di bile; inoltre legando nei gatti il coledoco e introducendo quindi nel tenue aperto gr. 1,25 di aloë non trovò feci liquide nell' interno dell' intestino sacrificando gli animali a distanza varia di tempo. Da queste ricerche concluse anch' egli che per ottenere effetto purgativo dall' aloë è necessaria la presenza di bile. E a conclusioni analoghe giunse SOKOŁOWSKI⁽³⁾ il quale ripeté su se stesso le esperienze che DE CUBE (l. c.) aveva eseguite sui gatti, somministrandosi

per clistere bile e aloè uniti e quindi le stesse quantità di bile e di aloè separatamente.

Questi autori adunque affermano concordi che per ottenere effetto purgativo dall' aloè è necessaria l'azione della bile : essi però non diedero alcuna spiegazione a tal fatto che se realmente esistesse si potrebbe forse attribuire a ciò che la bile facilitasse la messa in libertà degli ossimetilantachinoni dalle complesse combinazioni in cui si trovano nelle droghe. Non è certo da credere che nei casi in cui assieme all' aloè somministravano per clistere la bile l'azione purgativa fosse dovuta a quest' ultima sostanza solamente : lo escludono le esperienze degli autori sovracitati che non ottennero scariche somministrando la sola bile e studi eseguiti posteriormente sugli animali. Mi limito a citare in proposito le recentissime esperienze del BERTI(4) il quale nei conigli trovò che la bile produce una diminuzione dei movimenti peristaltici ed a dosi moderate un rilasciamento del tono intestinale; ciò in modo più rilevante per il tenue, ma anche per il crasso.

Però per quanto riguarda l'azione della bile sull' aloè alcuni autori non sono concordi con gli studiosi sovracitati e HILLER(5) iniettando nel retto gr. 0,1-0,2 di aloina sciolta in acqua e glicerina ebbe azione purgativa : uguale risultato ottenne MITSCHERLICH(6).

In questa dibattuta questione LOEWENTON(7) cercò di portare un contributo obbiettivo sperimentando su cani con fistola biliare completa e servendosi di cani sani di controllo. Nelle esperienze di questo autore non è fatto cenno del peso dell' animale. Però siccome trovò che nel cane in condizioni normali si otteneva forte azione purgativa con sei grammi di estratto d' aloè mentre per avere lo stesso effetto in quello con fistola ne occorrevano gr. 9,2, bisogna ammettere che per affermare che la mancanza di bile non influisce sull' azione purgativa dell' aloè esistesse diversità di peso fra il cane con fistola biliare e quello di controllo. L'autore però non riferisce questo fatto e lascia in tal modo qualche dubbio sulla attendibilità dei risultati ottenuti : Mi pare quindi che neanche queste esperienze, risolvano la questione tanto più che dopo l'autore suddetto ESSLEMONT(8) con altre ricerche ottenne risultati differenti. Egli usando la fistola del Vella ed osservando la velocità della peristalsi intestinale trovò che questa è aumentata dalla bile e più ancora dalla bile in cui è sciolta aloemodina : da ciò conchiuse che la bile ha influenza notevole nel determinare o almeno accentuare l'azione purgativa dell' aloè.

Come risulta adunque dalla bibliografia esposta esiste diversità di vedute fra gli autori che si occuparono dell' argomento, mentre alcuni ammettono che la bile sia necessaria perchè si abbia l'azione purgativa dell' aloè altri invece negano a questa ogni influenza. Le esperienze condotte su animali con fistola biliare completa avrebbero dovuto avere

una importanza decisiva, ma invece non è così, forse intervennero durante le esperienze fattori estranei che modificarono in un modo o nell' altro i risultati.

Ho ripreso, per consiglio del mio Maestro Prof. MARFORI cui rivolgo i miei sentiti ringraziamenti, l'argomento, cercando di evitare ogni causa che potesse influire sul decorso delle esperienze.

Esperienze sull' aloè.

Usai nelle mie ricerche una cagna in cui avevo praticata una fistola biliare, completa, permanente, il giorno 5 luglio 1908 : in questo di l'animale pesava kgr. 8.500. Dopo 15 giorni la ferita era completamente guarita, l'animale ristabilito pesava kgr. 7.400; la fistola era mantenuta aperta introducendovi ogni giorno un bastoncino di vetro. La cagna tenuta in buone condizioni igieniche, alimentata con vitto in gran parte carneo andò crescendo di peso fino a giungere a kgr. 10.200 il 20 settembre. Quantunque dopo questo tempo vi sia stata qualche diminuzione nel peso che scese ed oscillò poi sempre attorno ai kgr. 7.500, pur tuttavia l'animale si mantenne a lungo in buone condizioni e la bile continuò a defluire regolarmente fino alla morte che avvenne il 5 Aprile 1909. Eseguii le esperienze nel periodo in cui la cagna si trovava nelle migliori condizioni di salute mante endola durante queste ad una dieta costante. Mi servivano di controllo cani sani cui somministravo la sostanza in dose proporzionata al peso. Ho incominciato le mie esperienze adoperando Aloe del Capo fornito dalla Casa Erba. M'ero accertato della purezza della droga eseguendo su questa le comuni ricerche e della sua attività provandola sull'uomo.

Scioglievo l'aloè in acqua leggermente alcalinizzata con carbonato sodico : in tal modo, secondo i risultati del MEYER (9) verrebbe anche un pò aumentata l'azione dell' aloina. Se l'animale non prendeva spontaneamente la soluzione raddolcita con zucchero di canna la somministravo col mezzo della sonda gastrica. Le esperienze preliminari mi dimostrarono però che neppure usando dosi assai alte si riesce ad ottenere nel cane effetto purgativo. Infatti in una cagnetta del peso di quattro chilogrammi non ottenni scariche poltacee somministrando per bocca cinque grammi di aloè (= gr. 1,25 per kgr.).

Piuttosto che ricorrere a dosi ancora più alte pensai di provare se lasciando l'aloè per alcune ore in termostato a 38° C. mescolato alla bile e quindi somministrando il tutto potessi ottenere sia nel cane normale che in quello con fistola biliare effetto purgativo. Usai la bile che raccoglievo dalla fistola mantenendo la cagna in apparecchio adatto.

Esperienza I^a.

Cagna sana kgr. 8.100.

- | | |
|---------|---|
| 22-X-08 | 45 cc. di bile dopo aggiunta di tre grammi di aloè sciolto in acqua leggermente alcalinizzata con carbonato sodico si lasciano per cinque ore in termostato a 38° C. Si raddolcisce con 30 grammi di zucchero e si somministra all'animale. |
| 23 | » Nessuna scarica. |
| 24 | » Una scarica solida. |
| 25 | » Una scarica solida. |

Esperienza II^a.

Cagna con fistola biliare kgr. 8.200.

- 25-X-08. A 45 cc di bile si aggiungono tre grammi di aloe sciolto in 20 cc. di acqua leggermente alcalinizzata con carbonato sodico. Dopo permanenza di cinque ore in termostato a 38° si somministra alla cagna ogni cosa raddolcita con trenta grammi di zucchero.
- 26 " Una scarica solida.
- 27 " Nessuna scarica.
- 28 " Una scarica solida.

Neanche in questo caso si ebbe adunque effetto purgativo dall' aloe sebbene su di esso avesse agito direttamente la bile alla temperatura di 38° C. Constatato così che anche in tal modo non si riesce ad ottenere azione purgativa dall' aloe anche a dosi alte pensai di usare invece l'estratto acquoso secco d'aloë il quale come si sà ha azione purgativa più energica. Cercai prima di tutto di stabilire la dose per chilo d'animale capace di dare sicuro effetto purgativo nel cane sano, quindi provai la dose corrispondente nella cagna con fistola biliare.

Esperienza III^a.

Cane sano kgr. 5.700.

- 11-XI-08. Gr. 2,85 (= gr. 0,5 per kgr.) di estratto d'aloë mescolato al cibo.
- 12 " Una scarica solida.
- 13 " Una scarica solida.

Esperienza IV^a.

Cane sano kgr. 4.700.

- 21-XI-08 Gr. 3,76 (= gr. 0,08 per kgr.) di estratto d'aloë mescolato al cibo.
- 22 " Nessuna scarica.
- 23 " Una scarica solida.

Esperienza V^a.

Cane sano kgr. 5.

- 7-XII-08. Gr. 5 (= gr. 1 per kgr.) di estratto d'aloë.
- 8 " Due scariche poltacee.
- 9 " Una scarica poltacea durante la notte.
- 10 " Una scarica solida.

Da quest' ultima esperienza risulta adunque che in un cane in condizioni normali è necessaria la dose di 1 grammo di estratto d'aloë per chilogramma d'animale per ottenere effetto purgativo sicuro. Dosi inferiori, come dimostrano le esperienze III^a e IV^a non producono scariche poltacee.

Esperienza VI^a.

Cagna con fistola biliare kgr. 7.500.

- 29-XII-08. Gr. 7,5 (= gr. 1 per kgr.) di estratto d'aloë mescolato al cibo.
- 30 " Due scariche poltacee assai abbondanti.
- 31 " Una scarica solida.

Risulta adunque dalla esperienza esposta che non esiste diversità nel modo d'agire dell' aloe sia che venga dato ad un animale con fistola biliare o ad uno normale. Il Prof. MARFORI⁽¹⁰⁾ trovò che l'acido crisofanico agisce nei cani come purgante alle stesse dosi sia che venga somministrato ad animali sani, sia ad animali con fistola biliare. Per cui si vede che la bile non esercita azione alcuna nè sulle droghe a contenuto di ossimetilanthrachinoni nè sugli ossimetilanthrachinoni stessi allo stato libero.

Avendo trovata negativa l'azione della bile sull' aloe, ho creduto inutile, data l'analogia delle droghe, di estendere le ricerche su altri prodotti congeneri.

Esperienze sul calomelano.

L'influenza della bile sull' azione purgativa del calomelano venne già studiata da diversi autori. DOMBROWSKI⁽¹¹⁾ ammette che la bile non abbia azione alcuna su questo fatto, però anch' egli come LOEWENTON (l. c.) non riferisce il peso dei cani su cui sperimentò, e quantunque probabilmente ne abbia tenuto conto pur tuttavia la mancanza di questo dato importante lascia qualche dubbio sui risultati ottenuti da questo autore.

Ho fatto delle esperienze in proposito servendomi della cagna con fistola biliare e di cani sani di controllo mantenuti alla stessa dieta. Al solito ho determinato prima la dose per chilogramma necessaria per provocare scariche diarroidiche in cani sani, quindi ho osservato gli effetti della dose corrispondente nell' animale con fistola.

Esperienza I^a.

Cagnetta sana kgr. 5.

26-XI-08. Col cibo gr. 0,5 di calomelano (gr. 0,1 per kgr.).

27 " Nessuna scarica.

28 " Una scarica solida.

Esperienza II^a.

Cane sano kgr. 6.

29-XI-08 Col cibo gr. 1 (= gr. 0,16 per kgr.) di calomelano.

30 " Durante la notte una scarica poltacea ed una diarroidica, altra scarica diarroidica durante la giornata. Nessuna sofferenza.

31 " Nessuna scarica.

Esperienza III^a.

Cane sano kgr. 6.

2-XII-08. Col cibo gr. 1,26 (= gr. 0,21 per kgr.) di calomelano.

3 " Nella notte una scarica poltacea e due diarroidiche, altre tre scariche diarroidiche durante la giornata. L'animale non mangia, è svogliato.

4 " Il cane si va ristabilendo, nessuna scarica.

Dalle esposte esperienze risulta adunque che il calomelano alla dose di gr. 0,16 per chilogramma d'animale, agisce nel cane sano come

purgante : la dose di gr. 0,10 è troppo piccola e quella di gr. 0,21 provocò disturbi generali. Sperimentai quindi la dose di gr. 0,16 per kgr. nel cane con fistola biliare.

Esperienza IV^a.

Cagna con fistola biliare kgr. 7.500.

4-XII-08 Gr. 1 20 (= 0,16 per kgr.) di calomelano col cibo.

5 " Nella notte due scariche poltacee, una scarica liquida nella giornata.

6 " Nessuna scarica.

Da questa ultima esperienza, confermata da altre che per brevità ometto, risulta adunque in modo chiaro che il calomelano produce effetto purgativo anche se nell' interno dell' intestino manca la bile.

Conclusioni.

Dalle mie ricerche risulta :

I^o Che la bile non esercita sull'aloe quell'azione che secondo alcuni [WEDEKIND (l. c.), DE CUBE (l. c.) SOKOLOWSKI (l. c.) ecc.] sarebbe necessaria perchè questa droga agisca come purgante : infatti, a dosi uguali essa produce lo stesso effetto sia in cani normali, sia in cani con fistola biliare.

II^o Che non è necessaria la presenza di bile nell' intestino per ottenere l'azione purgativa del calomelano. In altre mie ricerche⁽¹²⁾ avevo assodato che il calomelano sotto l'azione del pancreas e della bile a 37° C si trasforma in parte in un composto solubile cui si può attribuire l'azione disinfettante e purgativa del calomelano. Avevo pure visto che mentre questa trasformazione è notevole per azione del pancreas è molto minore per quella della bile : ora i risultati delle esperienze sugli animali concordano colle ricerche in vitro, infatti la mancanza di bile non influisce o solo in modo non apprezzabile sull' effetto purgativo del cloruro mercurioso.

Bibliografia

1. WEDEKIND : *Ueber die Wirkungsart und die Anwendung des wässrigen Extractes der Aloë als Purgirmittel*. Rust's Magazin für die ges. Heilkunde, Berlin, 1827. Bd. XXVII.
2. DE CUBE : *Disquisitiones pharmacologicae de Aloë*. Diss. Dorpat, 1859.
3. SOKOLOWSKI : *Disquisitiones pharmacologicae de Aloë et de Coloquinthidum fructu*. Diss. Dorpat, 1859.
4. BERTI : *Azione della bile sui movimenti ritmici e sul tono dell' intestino*. Archivio di Fisiologia, 1909, vol. VI, fasc. IV, p. 306.
5. HILLER : *Ueber die subcutane Anwendung von Abführmitteln*. Zeitschrift f. klin. Med., 1882, Bd. IV.

6. MITSCHERLICH : *Lehrbuch d. Arzneimittel v. Nothnagel u. Rossbach*. Berlin 1884, p. 581 (citato da LOEWENTON).
7. LOEWENTON, nel lavoro di STADELMANN : *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Galleabwesenheit im Darne*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. XXXVII n° XVIII, S. 359.
8. ESSLEMONT : *Beiträge zur pharmakologischen Wirkung von Abführmitteln der Aloëderivatgruppe*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLIII, n° XVI^o, S. 274.
9. MEYER : *Ueber Aloë*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891, Bd. XXVIII, n° XII, S. 186.
10. MARFORI : *Ricerche chimiche e farmacologiche sugli ossimetilantrachinoni*. Annali di Farmacoterapia e chimica Biologica a 1900, fasc. III^o, p. 85.
11. DOMBROWSKI, nel lavoro di STADELMANN : *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Galleabwesenheit im Darne*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. XXXVII, n° XVIII, p. 358.
12. VALERI : *Alcune ricerche farmacologiche sul calomelano*. Archivio di Farmacologia e Terapeutica, 1907, vol. XIII^o, fasc. II^o, p. 101.

Padova, aprile 1909.



**Differences between the Blood-vessels
of the Frog and the Blood-vessels of Mammals
in their Reaction to certain Alkaloids,**

BY

JAMES A. GUNN, M. A., D. Sc., M. D.

As a general rule it has been found that a pharmacological agent which causes, by a peripheral action, contraction or dilatation of the blood-vessels of frogs exerts an influence qualitatively similar on the blood-vessels of mammals. Thus digitalin contracts, and nitrites dilate, the blood-vessels of frogs and mammals alike. The importance, for the ultimate ends of pharmacology, of experiments on the frog's vessels depends largely upon how far the data thus obtained can be used to predict or interpret the action of the substance under investigation on the blood-vessels of mammals. Hence it is important for pharmacology that sufficient recognition should be given to exceptions to this general rule, and such exceptions may also have some bearing upon the physiology of the blood-vessels.

The object of this paper is to draw attention to some alkaloids which seem to produce different effects when perfused through the vessels of surviving organs of mammals from those effects which they produce when perfused through the vessels of the frog.

I. — Apocodeine.

DIXON⁽¹⁾ has found that apocodeine causes in mammals a fall of blood pressure which is due in the case of smaller doses to paralysis of the sympathetic ganglia and in the case of larger doses also to paralysis of the vasomotor nerves. When perfused through the hind limb of a cat,

apocodeine causes a temporary constriction, which soon gives place to dilatation, of the vessels.

So far as I have been able to find, no systematic attempt has been made to determine the effects of apocodeine on the blood-vessels of the frog. HERRING⁽²⁾ in the course of experiments made to locate the site of action of pituitary extract, perfused the frog's vessels with a one per cent solution of apocodeine hydrochloride. He found that this produced constriction which was recovered from by reperfusion with RINGER's solution, after which recovery pituitary extract failed to contract the vessels.

I have made a number of experiments with apocodeine on the blood-vessels of the frog and have found that it produces a very powerful and persistent contraction, both in strong and in very dilute solutions. In these experiments I used the following commonly employed method, which was also adopted in experiments with Quinine and Yohimbine.

Male frogs (*Rana temporaria*), weighing from 20 to 35 grammes were used. The brain and spinal cord of a frog were thoroughly destroyed by pithing. The heart was exposed and a cannula tied into one aorta, the other aorta being ligatured; the sinus venosus was opened freely. This cannula was connected by glass tubes with the fluids to be perfused which were contained in Marriotte's flasks, each flask being 6 1/2 inches above the level of the aorta of the frog.

RINGER's solution (RUSCH's formula) was used as the normal fluid and as the solvent for the alkaloid. It was allowed to perfuse through the vessels till it escaped from the veins only slightly tinged with blood. The rate of flow was then taken, for at least twenty minutes, by observing the amount dropping per minute into graduated 10 c.c. measures, after which time the alkaloid solution was substituted for RINGER's solution.

RINGER's solution by itself generally causes a slight dilatation of the vessels. The apocodeine used was MERCK's apocodeine hydrochloride.

Experiment I.

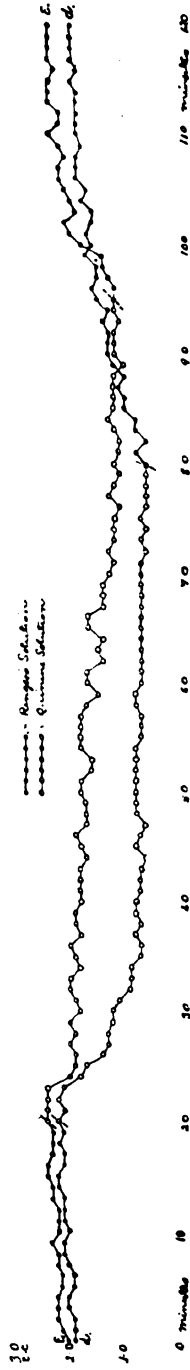
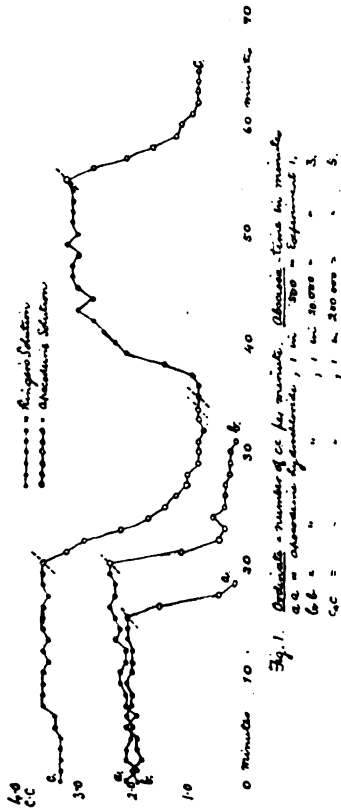
I in 500. In 3 minutes this reduced the flow from 2.1 c.c., to 0.1 c.c., per minute, and in 30 minutes the flow had practically ceased completely. It remained at about 0.5 c.c. per hour for over 24 hours.

Experiment II.

I in 10,000. In 5 minutes this reduced the flow through the vessels from 2.8 c.c., to 0.2 c.c. per minute.

Experiment III.

I in 20,000. In 5 minutes this reduced the flow from 2.4 c.c., to 0.3 c.c. per minute. The apocodeine solution was allowed to perfuse through the vessels for 20 hours, and at the end of that time the flow was 0.1 c.c. per minute.



Experiment 4.

1 in 75,000. In 4 minutes this reduced the flow from 2.0 c.c., to 0.4 c.c. per minute. Reperfusion with Ringer's solution brought the flow back in 15 minutes to 2.0 c.c. per minute. When the apocodeine solution was again substituted it reduced the flow in five minutes to 0.6 c.c. per minute; the solution was kept flowing through the vessels for 2 hours, at the end of which time the flow was 0.3 c.c. per minute.

Experiment V.

1 in 200,000. In 10 minutes this reduced the flow from 3.6 c.c., to 0.8 c.c., per minute. Reperfusion with Ringer's solution restored the flow in 10 minutes to 3.2 c.c. per minute. Apocodeine solution was again turned on and in 9 minutes reduced the flow to 0.8 c.c. per minute.

Experiment VI.

1 in 1,000,000. This reduced the flow from 2.3 c.c. per minute to 0.5 c.c. per minute in 5 minutes, and to 0.2 c.c. per minute in 10 minutes.

Solutions of 1 in 5,000,000 and 1 in 10,000,000 did not alter the flow through the vessels.

These experiments show that apocodeine, whether in concentrated or in extremely dilute solutions, causes a very prompt, powerful, and persistent contraction of the frog's blood vessels. This contraction does not give place to dilatation even after perfusion for many hours with apocodeine solution, but, in the case of more dilute solutions at any rate, is quickly and completely removed by reperfusion with RINGER's solution.

It is evident therefore that this alkaloid manifests on the frog's blood vessels an effect qualitatively different from that which it has been shown by DIXON to exert on mammalian blood vessels. Indeed not only is there no dilation produced in the blood vessels of the frog, but in this animal apocodeine proves to be one of the most powerful of known vaso-constrictors.

II. — Quinine.

KOBERT (3) found that when surviving organs (uterus and kidney) of different mammals are perfused with solutions of quinine hydrochloride 1 in 1000, 1 in 10,000, or 1 in 20,000, marked dilatation of the blood vessels ensues.

Later KOBERT and THOMSON (4) found that quinine hydrochloride, similarly perfused, causes dilatation of the vessels of all organs of mammals except the spleen.

WILD (5), who perfused the blood vessels of the tortoise, found that quinine sulphate in a solution of 1 in 5,000 causes an enormous dilatation of the vessels, and in a solution of 1 in 1000 causes some dilatation but not

so great. In some cases a slight amount of constriction occurs a first which, after lasting about 3 minutes, rapidly gives place to dilatation.

Hence in a modern textbook on pharmacology (6) it is stated that quinine dilates the bloodvessels of cold- and warm-blooded animals. On the other hand in an older textbook (7) it is stated that quinine contracts the bloodvessels of the frog. In view of the more recent experiments of ROBERT and WILD, it seemed advisable to determine the action of quinine on the frog's bloodvessels, as quinine appeared to afford another example of the particular pharmacological divergence observed in the case of apocodeine.

In my experiments I have used both the sulphate and the neutral hydrochloride of quinine with the result of confirming HARNACK's statement that quinine contracts the frog's bloodvessels.

a/ Quinine Sulphate. — Experiment VII.

1 in 1000. In 10 minutes this reduced the flow from 2.0 c.c. to 0.3 c.c. per minute. The quinine solution was allowed to perfuse through the vessels for three hours and throughout that time the flow remained at 0.3 c.c. per minute.

Experiment VIII.

1 in 5000. This reduced the flow in 10 minutes from 2.1 c.c., to 0.7 c.c. per minute and the flow remained at 0.7 c.c. for 1 1/2 hours thereafter.

Experiment IX.

1 in 10,000. In 30 minutes this reduced the flow from 2.3 c.c. to 1.2 c.c. per minute.

Experiment X.

1 in 25,000. This had practically no effect on flow through the vessels. It was reduced from 2.4 c.c. to 2.2 c.c. in 40 minutes.

b/ Quinine hydrochloride. — Experiment XI.

1 in 2500. This gradually reduced the flow in one hour from 2.2 c.c., to 0.6 c.c. per minute. Ringer's solution was then reintroduced and restored the flow to 2.0 c.c. per minute in 40 minutes.

Experiment XII.

1 in 10,000. This reduced the flow in 1 1/4 hours from 2.4 c.c., to 1.2 c.c., per minute. Ringer's solution was then reintroduced and restored the flow to 2.4 c.c. per minute in 12 minutes.

In regard to this comparative action on the blood-vessels, quinine is an especially interesting alkaloid on account of the thoroughness with which its action has been investigated by ROBERT and THOMSON on the blood-vessels of surviving organs of mammals. In the case of the frog, perfusion of the vessels is carried on through all the vessels of the body;

in perfusion of the mammalian bloodvessels only one organ is used. It is known that in mammals some substances, for example pituitary extract, contract the vessels of certain organs while dilating those of others. It is possible therefore, that, if experiments were confined to one mammalian organ, one might obtain dilatation, whereas perfusion of all organs together, as is done in the frog and tortoise, might still give a net result of constriction. In the case of quinine, however, KOBERT and THOMSON have shown that in the mammal it dilates the vessels of all organs except the spleen. Therefore this alkaloid ought clearly to show dilatation when perfused through the frog's vessels, if the nature of effect produced in this animal were qualitatively the same as in the mammal.

It is evident therefore that the blood-vessels of the frog react to quinine differently from those both of mammals and of the tortoise. It was noted by WILD that in the latter animal quinine sulphate in a solution of 1 in 1000 causes constriction, which in three minutes gives place to dilatation, of the vessels; but the same strength of solution of this salt of quinine causes in the frog constriction which lasts for at least three hours.

Yohimbine.

In 1907 MÜLLER⁽⁸⁾ showed that yohimbine lactate—among other effects—generally causes in cats or dogs a fall of blood pressure, which is due to dilatation of the blood-vessels, as oncometer experiments showed an increase of volume of all organs except the spleen. He found further that this dilatation is independent of the vasomotor centre and due to peripheral causes, since perfusions of isolated mammalian organs with dilute solutions of yohimbine lactate cause immediate and considerable dilatation of the vessels. He showed this in the case of the limbs, intestine, lungs, etc., by BRODIE's method.

About the same time I⁽⁹⁾ obtained with yohimbine lactate in cats similar effects on blood pressure, and an increase in the volume of the intestine and kidney shown by the oncometer. As, however, I had found that perfusions of the vessels of frogs after destruction of the central nervous system showed no dilatation of the vessels, I assumed, as is generally done in pharmacological work, that the dilatation of vessels in mammals was probably due to depression of the vasomotor centre. In view of what occurs with apocodeine and quinine, this kind of assumption is unjustifiable, and MÜLLER's experiments showed it to be erroneous.

Indeed yohimbine appears to manifest in regard to the blood-vessels of frogs and mammals the same paradoxical action that I have shown to occur in the case of apocodeine and quinine, for I found that, while strong solutions of yohimbine lactate (e. g. 1 in 1000 to 10,000) cause some dimi-

nution in the flow through the frog's vessels, weaker solutions (e. g. 1 in 20.000 to 100.000) have no effect, whereas MÜLLER has found that in the latter concentrations yohimbine lactate produces a marked increase in the flow through the vessels of isolated organs of the mammal.

Conclusions.

Three alkaloids—apocodeine, quinine, and yohimbine — which have been shown by other observers to dilate the blood-vessels when perfused through surviving organs of mammals, contract the bloodvessels of the frog.

The rule that the peripheral action of a pharmacological agent on the blood-vessels of the frog is qualitatively similar to its peripheral action on the blood-vessels of mammals is therefore not invariable.

Hence it would appear that deductions cannot be drawn as to the effects of substances on the blood-vessels of mammals, based only on experiments on frogs.

References.

1. DIXON : Journal of Physiology, 1903-4, vol. XXX, p. 97.
2. HERRING : Journal of Physiology, 1904, vol. XXXI, p. 436.
3. KOBERT : Arch. für Exp. Pharmacol., Bd. 22.
4. KOBERT u. THOMSON, quoted by HEINZ : *Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmacologie*, 1906, Bd. 11, 1 Hälfte, p. 188.
5. WILD : British Medical Journal, 1887, vol. II, p. 500.
6. HALE WHITE : Textbook of Pharmacology and Therapeutics, 1901, p. 601.
7. HARNACK : *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, 1883, p. 765.
8. MÜLLER : Archives internat. de Pharmacodynamie, 1907, vol. XVII.
9. GUNN : Thesis, Edinburgh, submitted April 1907.

1909, Apr.



Zur Wirkung der Digitaliskörper auf den N. Vagus

(Eine Entgegnung auf die Arbeit G. Etienne's in Band XIX,
S. 119 dieses Archivs.)

VON

DR. MED. MARTIN KOCHMANN,

Privatdozent.

In einer früheren im Genter pharmakologischen Institut ausgeführten Arbeit⁽¹⁾ hatte ich Versuche veröffentlicht, welche die Wirkung verschiedener Digitaliskörper auf den N. vagus beleuchten sollten. Der erste Teil meiner Veröffentlichung befasste sich mit der Frage, ob die Pulsverlangsamung im *ersten, sog. therapeutischen* Stadium der Digitaliswirkung lediglich durch die Vermittlung des Vaguszentrums zu stande komme, oder ob auch eine Erregung der Peripherie des X. Hirnnerven bestehe. Die Versuche zeigten, dass die Drogenpräparate (Infus und Digitalysatum BÜRGER) sowohl eine zentrale, wie periphere Erregung hervorriefen. Strophanthin hatte keine Einwirkung auf die Vagusperipherie, Digitoxin zeigte einen inkonstanten und auch dann nur schwach erregenden Einfluss auf diesen Teil des Hirnnerven, Adonidin kann offenbar in der Mehrzahl der Versuche die intrakardialen Vagusendigungen in einen schwachen Erregungszustand versetzen. Vor kurzem veröffentlichte nun ETIENNE eine Arbeit⁽²⁾, die sich zum Teil mit derselben Frage beschäftigt. Er untersuchte neben anderen Substanzen auch das Infus und das Digitoxin, die ich ebenfalls in den Kreis meiner Betrachtungen gezogen hatte. E. kommt

(1) *Beitrag zur Wirkung einiger Körper der Digitalisgruppe auf den N. vagus.* Dieses Archiv, 1906, XVI. 221.

(2) *Étude comparative de l'action physiologique de divers dérivés et préparations de la digitale.* Dieses Archiv, 1909, XIX. 119.

nun bei seinen Versuchen zu anderen Ergebnissen als ich, indem er sowohl bei dem Infus und dem Digitoxin, sowie bei allen anderen Präparaten dieser Reihe eine Erregung des peripheren Herzvagus *nicht* konstatieren konnte.

Wenn zwei Autoren zu von einander abweichenden Resultaten bei pharmakologischen Versuchen gelangen, so liegt dies für gewöhnlich daran, dass entweder die Methodik des einen oder des andern nicht einwandfrei oder überhaupt anders gestaltet war, oder dass die zu untersuchenden Arzneimittel in verschiedener Dosierung verabreicht wurden. Und gerade der letztere Punkt war bei einer Untersuchung, welche den Einfluss der Digitalissubstanzen auf den Vagus zum Gegenstand hatte, von allergrösster Wichtigkeit; denn es ist ja bekannt, dass die Körper dieser Reihe in kleineren Gaben den X. Hirnnerven erregen, in grossen Dosen aber lähmen.

Ist nun ein Unterschied bezüglich dieser Punkte zwischen den Versuchen ETIENNE's und den meinigen zu konstatieren? Die Frage muss bejaht werden. Eine Gegenüberstellung der Protokolle macht dies ohne weiteres ersichtlich. E. ging in der Weise vor, dass er den Hunden eine halbe Stunde vor Beginn des Versuches ein Zentigramm Morphinum hydrochloricum pro kg subkutan injizierte, die Tiere ausserdem noch chloroformierte und ihnen erst dann die Digitaliskörper intravenös verabreichte. Wenn die Tiere nunmehr eine Pulsverlangsamung und in den meisten Fällen eine Blutdrucksteigerung zeigten, durchschnitt er den Vagus beiderseits. In anderen Fällen injizierte er die genannten Arzneimittel den schon vorher vagotomierten Hunden.

Wenn nun ETIENNE in dem ersten Falle nach der Vagusdurchschneidung eine Beschleunigung des Pulses sieht, so beweist dies nur, dass die vorher beobachtete Verlangsamung durch Digitalis zum Teil auf eine zentrale Erregung zurückzuführen ist. Es wird dadurch aber nicht bewiesen, dass eine periphere Erregung fehlt. Dass das Vaguszentrum erregt wird, ist aber bisher von keinem Autor bestritten worden.

Diese Versuche beweisen infolgedessen nichts für und nichts gegen meine Ansicht, und würden es selbst dann nicht tun, wenn die Hunde noch nachträglich atropinisiert worden wären, um auch die Vagusperipherie vollkommen zu lähmen. Immerhin wäre dadurch der Beweis erbracht worden, ob ein peripherer Vagustonus noch vorhanden war oder nicht. E. hat die Atropinisierung aber garnicht vorgenommen. Im zweiten Falle (Injektion der Digitalissubstanzen bei vagotomierten Hunden) müsste allerdings eine Verlangsamung aufgetreten sein, wenn der periphere Vagus durch die Digitalissubstanzen in eine Erregung versetzt worden wäre, und nicht etwa in seiner Erregbarkeit Schaden genommen hätte. Das einzige Mittel, sich hierüber Klarheit zu verschaffen, war das, den

Vagus faradisch zu reizen und dadurch seine Erregbarkeit zu prüfen und die Tiere nachher zu atropinisieren, um zu sehen, ob bei vollkommener Lähmung der Vagusperipherie eine Pulsbeschleunigung auftrat; denn dadurch allein konnte gezeigt werden, dass erstens das Herz noch keine Schädigung erlitten hatte und zweitens die Vagusperipherie vorher noch nicht gelähmt worden war. Beides konnte wohl ausgeschlossen werden, wenn nach der Atropinisierung das Herz schneller schlug. Aber beides, faradische Reizung des Vagus und Atropinisierung, hat ETIENNE nicht ausgeführt.

Meine Versuchsanordnung, die aus meinen Protokollen ersichtlich ist, hatte diesen Umständen Rechnung getragen. Dies ist der erste Unterschied, ein Unterschied in der Methodik, zwischen den Versuchen ETIENNE's und den Meinen. Es dürfte wohl nicht zweifelhaft sein, wessen Methode Irrtümer am besten ausschloss.

Auch der zweite Punkt, der abweichende Resultate bedingen konnte, ist von ETIENNE nicht in hinreichender Weise beachtet worden. Die Dosierung ist bei ihm eine gänzlich andere als in meinen Versuchen, da der genannte Autor viel grössere Dosen verabreichte als ich. So gibt er den Tieren 10 ccm eines 1 % Infuses pro kg Tier, während ich beispielsweise einem 7010 g schweren Hunde 5 ccm eines Infuses 10 : 150 verabreichte. Das bedeutet pro kg Tier 0,713 ccm meines Infuses oder 4,75 ccm eines 1 % Infuses; d. h. ich habe meinen Tieren noch nicht ganz die Hälfte der Dosis verabreicht, welche E. angewandt hat (1). Beim Digitoxin liegen die Verhältnisse ähnlich: E. gibt seinen Versuchstieren 1 mg. Digitoxin pro kg. Tier, ich verabreichte einem 6 kg. schweren Tiere 3 mg = 0,5 mg pro kg oder in zwei anderen Fällen 0,3 mg pro kg Tier und nur bei zwei Tieren wandte ich grössere Gaben an. Dieselben wurden aber nicht auf einmal verabreicht, wie sich aus den Protokollen ergibt, welche ich hier nicht wiederholen will. Also auch hier ist durchschnittlich weniger als die Hälfte, meistens nur ein Drittel der Gabe verabreicht worden, die E. verabfolgte.

Es entsteht nun die Frage, ob besonders durch diese Unterschiede der Dosierung die abweichenden Resultate sich erklären lassen. Zu diesem Zwecke war es nötig zu untersuchen, ob durch die von E. angewandten Gaben der periphere Vagus in seiner Erregbarkeit geschädigt wird oder

(1) *Anmerkung.* Doch muss hervorgehoben werden, dass bei den Drogenpräparaten der Digitalis weniger die absolute Menge als die Wirksamkeit von Bedeutung ist. Ich schliesse in diesem Falle auch weniger aus der Quantität als aus dem physiologischen Erfolg, dass ETIENNE zu grosse Gaben verwandt hat. Wie aus dem Kurvenbeispiel hervorgeht, haben von einem allerdings als sehr schwach wirksam erkannten Infus 10 : 100 erst 8 ccm die beabsichtigte Wirkung hervorgerufen.

nicht. Die Protokolle, welche die diesbezüglichen Versuche wiedergeben, zeigen folgendes :

Protokoll I.

Hund, 7200 g. erhält um 11 h. 46' 0,072 g. Morphin hydrochlor. subkutan.

12 h. 16'. Operationsbeginn unter Chloroformnarkose. Beide Vagi werden präpariert, der rechte durchschnitten. Linke Karotis mit dem Gad'schen Manometer verbunden, rechte V. jugularis mit der Kanüle der Pravazschen Spritze armiert.

Zeit	Pulsfrequenz	Druck	Bemerkungen.
12 h. 28'			Beginn der Aufschreibung.
12 h. 29' 20"	96	23-29	
12 h. 29' 50"	92	25-29	
12 h. 30' 30"	93	23-29	
12 h. 30' 50'	93	23-29	20 Einheiten des geeichten Schlittenapparates geben keine Pulsverlangsamung.
12 h. 42'	78	20-28	40 Einheiten. Verlangsamung.
12 h. 43'	96	24-29	
12 h. 43' 20"			Digitoxin 0,0061 g (also noch nicht ganz 1 mg pro kg Tier).
12 h. 44' 20"	72	24-30	
12 h. 45'			Vagotomie.
12 h. 45' 30"	180	29-35	
12 h. 46'	78	27-37	40 Einheiten, starke Verlangsamung um 57 " ...
12 h. 46' 40"	141	31-37	
12 h. 47'	147	32-37	
12 h. 47' 20"	138	31-37	20 Einheiten, geringe Verlangsamung.
12 h. 47' 30"	159	31-37	
12 h. 47' 50"	156	31-37	40 Einheiten, kaum wahrnehmbare Verlangsamung um 1,9 %.
12 h. 48' 50"	207	30-37	Pulsfrequenz entspricht ungefähr vollkommener Vaguslähmung.

Der Druck ist in mm angegeben und bedeutet Minimal- und Maximaldruck. Von einer Eichungsangabe ist Abstand genommen, da hier nur relative Vergleichswerte in Frage kommen.

Nach einer Injektion von nicht ganz 1 mg Digitoxin pro kg Tier zeigt also der periphere Vagus eine sehr rasch vorübergehende Zunahme der Erregbarkeit und schon 1 1/2 Minuten nach der Injektion eine erhebliche Abnahme derselben; denn während die Pulsfrequenz während

der Zunahme der Erregbarkeit des Nerven bei seiner Reizung mittels einer gewissen Stromstärke eine Abnahme um die Hälfte aufweist, tritt 1 1/2 Minuten nach der Injektion durch denselben Reiz, der sogar länger appliziert wird, nur eine Verminderung der Pulsfrequenz um nur 1,9 % ein. Mit anderen Worten : die Vagusperipherie wird durch die von E. angewandten Gaben nach einer schnell vorübergehenden Zunahme der Erregbarkeit progressiv gelähmt. Dass man bei Anwendung solcher Gaben eine Pulsverlangsamung, beruhend auf einer Erregung des Vagus, nicht erwarten darf, versteht sich von selbst.

Uebrigens geht aus den Versuchsprotokollen E.'s selbst schon die Tatsache hervor, dass die Dosen zu grosse waren, und der Vagus durch sie gelähmt wurde. Denn der Hund von 4 kg, der 40 ccm des Infuses erhielt, hatte nach der Vagotomie eine Pulsfrequenz von 138, die in relativ kurzer Zeit auf 198 anstieg, was ungefähr gleichbedeutend ist mit einer vollkommenen Vaguslähmung, da nach meinen Versuchen atropinisierte Hunde durchschnittlich eine Pulsfrequenz von 210 aufweisen⁽¹⁾.

Auch in anderen Versuchen ETIENNE's steigt die Pulsfrequenz nach der Injektion, beispielsweise von 162 auf 174 in der Minute, oder es tritt eine Pulsbeschleunigung von 150 auf 156 ein, und der Puls wird schon 13 Minuten nach der Injektion unregelmässig und das Tier stirbt. Letzteres wurde bei Anwendung des Extractum fluidum beobachtet. Bei solchen Versuchen handelt es sich aber doch sicherlich nicht mehr um das erste, therapeutische Stadium der Digitaliswirkung. Auch bei den Untersuchungen der Digalenwirkung wird gleich von Anfang die kleinste, tödliche Dosis verabreicht, und es tritt infolgedessen eine Pulsbeschleunigung von 132 auf 156-162 auf. Ebenso konstatiert E. bei Verabreichung von Digitalin eine Beschleunigung von 156 auf 177; und 12 Minuten nach der Injektion ist schon eine Arrhythmie des Pulses zu bemerken. Nur in einem Falle konnte auch ETIENNE nach Verabreichung von Digalen (0,5 mg pro kg Tier) eine starke Verlangsamung nach doppelseitiger Vagotomie wahrnehmen, die aber merkwürdigerweise nicht auf eine Erregung der Vagusperipherie bezogen, sondern durch die Hypothese erklärt wird, dass die Verbindung des Vaguszentrums mit der Peripherie durch einen anormalen Verlauf von Vagusfasern aufrecht erhalten wurde.

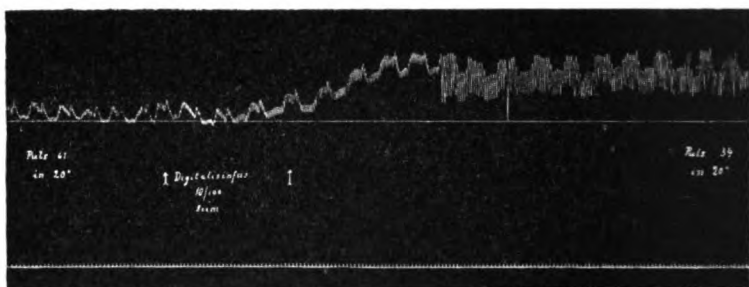
Um das erste Stadium der Digitaliswirkung zu demonstrieren, ist es keineswegs nötig, gleich von Anfang an toxische oder gar tödliche Gaben den Tieren zu injizieren, ebenso wie man ja auch beim Menschen solche toxische Gaben nicht anwendet, um das therapeutische Stadium hervorzurufen.

(1) Andere Gründe für eine Beschleunigung des Pulses als eine Lähmung des Vagus dürften meines Wissens für den vorliegenden Fall nicht in Frage kommen.

Uebrigens hat auch ETIENNE nach Verabreichung seiner hohen Gaben doch noch oftmals eine allerdings schnell vorübergehende Pulsverlangsamung konstatiert. Er erklärt dieselbe durch den Satz: « il ne s'agit évidemment ici que d'une action directe du médicament sur le cœur ». Es wäre noch zu beweisen ob diese Verlangsamung auch beim atropinierten Hunde vorhanden ist, wenn man Vaguswirkung ausschliessen will.

Warum bei intakten Vagi dieselben Dosen ETIENNE's noch eine Pulsverlangsamung bedingen, müsste noch experimentell durch Versuche erklärt werden, die *quantitativ* die Erregbarkeit des Zentrums und der Peripherie im Verlauf der Digitaliswirkung messen würden. (1)

Natürlicherweise habe ich noch einmal eine Reihe von Versuchen angestellt, um mich zu vergewissern, dass meine früheren Ergebnisse bei passender Dosierung des Arzneimittels jederzeit bestätigt werden können. Es muss hervorgehoben werden, dass die Tiere sich keineswegs alle vollkommen gleich verhalten. So kann es vorkommen, dass manche Tiere gegenüber der Digitalis empfindlicher sind als andere, sodass



Dosen, die bei einem Tiere eine Pulsverlangsamung hervorgerufen haben, bei dem anderen unwirksam sind. Die folgenden Protokolle geben zwei meiner Versuche wieder und die Kurve zeigt deutlich die typische Vagusreizung beim vagotomierten Hunde :

Protokoll 2.

Hündin, 5050 g. 10 h. 55'. Morphin. hydr. 0,01 g subkutan. Das Tier bleibt ohne Chloroform vollkommen ruhig. Versuchsanordnung wie immer.

(1) Die Versuche am isolierten Säugetierherzen, bei denen unter Einwirkung der Digitalis Pulsverlangsamung nicht gesehen wurde, können gegen eine Beeinflussung des peripheren Vagus nicht verwertet werden, da nunmehr durch die Untersuchungen STEINBERG's (Zeitschrift f. Biologie 1908, Bd. 51, S. 460) festgestellt wurde, dass am isolierten Herzen faradische Vagusreizung auch nur selten einen geringen Erfolg hat.

Zeit	Pulsfrequenz	Druck	Bemerkungen.
11 h 50'	84	30 mm	Vagotomia duplex.
11 h 53'			
11 h. 55' 30''	164	27,5-31,5	
11 h. 56' 30''	168	27-31	2 ccm Digitalysat bis 11 h. 59' 45''.
11 h. 57'			
11 h 58' 15''	156	28-32	
12 h. 15''	152	28-32	1 ccm Digitalysat.
12 h 1' 15''	152	29-32,5	
12 h. 1' 30''	152	28,5-32	
12 h 4' 40''			Atropin 0.015 bedingt keine weitere Beschleunigung.
12 h. 7' 30''	164	28-34	
12 h 8' 30''	180	34-39	

Unter Ansteigen des Druckes um 1,5 mm = 25 mm Hg eine Pulsverlangsamung von ungefähr 10 %, die durch eine erneute Gabe von Digitalysat in eine grosse Beschleunigung umschlägt.

Protokoll 3

Hund, 6050 g 10 h. 45'. Morph. hydrochlor. 0,02 g subkutan. Das Tier ist bei der relativ kleinen Morphingabe und ohne Chloroform während des ganzen Versuches vollkommen ruhig.

Versuchsanordnung: Rechte Karotis mit dem Gad'schen Manometer verbunden. Linke V. jugularis mit der Kanüle der Pravazspritze verbunden. Beide Vagi auf Fadenschlingen.

Zeit	Frequenz	Druck in mm.	Bemerkungen.
12 h. 11'	79	24-31	Vagotomia duplex.
12 h. 14' 25''			
12 h. 18'	198	29-33	
12 h. 18' 40''			Digitalysat 3 ccm. Injektion dauert 2' 50''.
12 h. 19' 20''	192	30-34	
12 h. 20' 30''	102	28-34	
12 h. 21' 20''	210	27-29	Spontane Beschleunigung.
12 h. 23'	210	27-28	

Atropin bringt keine Beschleunigung hervor.

Es ist bei gesteigertem Blutdruck um $1 \text{ mm} = 20 \text{ mm Hg}$ eine Pulsverlangsamung von 48,5 % zu konstatieren, die in eine maximale Beschleunigung umschlägt.

Protokoll 4.

Hund, 5,5 kg ohne Morphin und Chloroform.

Um 10 h. 36' beginnt der Versuch : 75 Puls u. 120 mm Hg. Druck.

10 h. 41'. Vagotomie.

10 h. 45'. 174 Pulsfrequenz, die um 10 h. 51' dem Beginn der Kurve auf 183 gestiegen ist. Das übrige ist aus der Kurve zu entnehmen. (S. S. 24.)

Atropin 0,02 g intravenös beseitigt die Pulsverlangsamung. 210 Pulse.

Auf Grund meiner früheren und meiner neuen Versuche, sowie der an ETIENNE's Arbeit geübten Kritik komme ich zu Ergebnissen, die ich in folgende Sätze zusammenfassen will :

1) Die von mir untersuchten Drogenpräparate der Digitalis sind im stande, bei passender Dosierung auch am vagotomierten Tiere eine Pulsverlangsamung hervorzurufen.

2) Diese Pulsverlangsamung, die bei erhöhtem Blutdruck beobachtet wird, tritt manchmal unter der Form der « Vaguspulse » auf und geht entweder spontan in eine Beschleunigung über, was selten ist, oder bleibt längere Zeit bestehen. In letzterem Falle kann sie durch Atropin beseitigt werden.

3) Wenn ETIENNE meine Versuchsergebnisse nicht bestätigen konnte, so liegt das daran, dass seine Gaben der Digitalispräparate zu hoch gewählt waren. Solche Gaben können den peripheren Vagus nicht erregen, sie lähmen ihn vielmehr, wie meine Versuche zeigen.

Auch eine weitere Stelle in der Arbeit ETIENNE's kann ich nicht unwidersprochen lassen. E. sagt auf S. 149 bei seinen Versuchen am isolierten Herzen nach Langendorff : « j'avais un liquide d'irrigation qui contenait de cette manière 2 pour 1000 d'alcool, alors que selon KOCHMANN une concentration minimum de 3 pour 1000 peut seule amener une action dépressive sur le cœur isolé des animaux à sang chaud. En réalité mes expériences démontrent que 2 pour 1000 d'alcool dans la solution nutritive provoquent généralement une dépression sur le cœur. » Es scheint hier allerdings, als ob E. meine Arbeit über den Alkohol (1) nicht genügend durchgelesen hat. Denn ich betone auf S. 375 meiner Arbeit in längerer Auseinandersetzung, dass die Wirksamkeit des Alkohols auf das nach LANGENDORFF's Methode isolierte Warmblüterherz mit der Konzentration der Nährflüssigkeit an Blut schwankt. Je mehr Blut zu derselben zuge-

(1) *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Dieses Arch. 1904. Bd. XIII, S. 329

setzt wird, desto geringer wird die Wirksamkeit des Alkohols, sodass bei der Irrigation des Herzens mit reinem Blut, 2 ‰ Alkohol noch keinen merkbaren Einfluss ausüben. Wenn ich also behauptet habe, dass 3 pro mille Alkohol noch keine schädliche Wirkung auf das isolierte Herz besitzen, so bezieht sich das nur auf die von mir angewandten Blut-Ringerlösungen. Ich sage da wörtlich: « Die Dosen, welche hier angegeben sind, beziehen sich auf ziemlich verdünnte Blutlösungen mit modifizierter Ringer'scher Lösung ». ETIENNE hat den Alkohol reiner Locke'scher Lösung zugesetzt. Die Dosen können also garnicht mit einander verglichen werden. (1)

Hier wie bei den anderen Untersuchungen sind ETIENNE wesentliche Punkte, welche berücksichtigt werden mussten, *entgangen*. Seinen Versuchen kann man infolgedessen Beweiskraft gegen meine Ergebnisse nicht zuerkennen.

Greifswald, Mai 1909.

(1) *Anmerkung*: Auch bei der Zitation anderer Autoren laufen ETIENNE Irrtümer und Ungenauigkeiten unter, sodass er das Gegenteil von dem herausliest, was der Verf. gesagt hat. HEINZ gibt die Ansichten über unseren Gegenstand an einer Stelle seines Handbuchs wie folgt wieder: « KLUG hat allerdings bestritten, dass ausser der zentralen auch eine periphere Vagusreizung in Betracht komme; nach Durchschneidung der Vagi falle die Pulsverlangsamung durch Digitalis ganz fort. Dem stehen aber die positiven Beobachtungen von ACKERMANN, MARMÉ, BULGARI, SCHNABEL, POPPER und KAUFMANN gegenüber, die fanden, dass Vagusdurchschneidung die Verlangsamung des Herzschlages durch Digitalis nicht ganz zu verhüten vermag ». ETIENNE zitiert diese Stelle wie folgt: « KAUFMANN admet aussi l'existence d'un ralentissement après vagotomie; mais quand il existe, dit-il, il est toujours plus faible et il dure moins longtemps que quand les pneumogastriques sont intacts. Les observations contraires de Ackermann, Marmé, Popper etc. donnent tort à ces affirmations ». Dieser Gegenüberstellung braucht wohl nichts hinzugefügt werden.



49. Tuberculation et vaccination antituberculeuse du bétail des laitiers de Gand ⁽¹⁾

PAR

J. F. HEYMANS.

L'autopsie d'une part, et d'autre part la réaction à la tuberculine injectée hypodermiquement, infiltrée dans la peau ou appliquée sur la conjonctive, démontrent que chez l'homme l'infection tuberculeuse est presque la règle à l'âge de 20 ans; cela étant, malgré le nombre assez considérable de malades à tuberculose ouverte qui circulent et qui contaminent, il est probable que cette infection si fréquente n'est pas due uniquement à la contamination d'homme à homme mais aussi, spécialement chez les enfants, à la contamination par le bacille bovin si répandu dans le lait et ses sous-produits, tel le beurre. Actuellement il n'est que trop établi que le lait renferme souvent des bacilles bovins et il est impossible de nier que les lésions tuberculeuses parfois très graves rencontrées chez les enfants puissent être dues au bacille bovin typique.

Aussi, de toutes parts et dans toutes les parties du monde s'élèvent des voix pour réclamer impérieusement des mesures plus énergiques à l'effet d'assainir les étables des laitiers et de procurer aux habitants des villes un lait sain et sans bacilles.

Ce côté important de la prophylaxie tuberculeuse a frappé notre attention depuis longtemps; dès le début de 1907, grâce à l'autorisation et au bienveillant concours du Département de l'Agriculture et de l'Hygiène, nous avons pu entamer à titre d'essai la lutte antituberculeuse dans cette direction, en appliquant la tuberculation et la vaccination dans les étables des laitiers demeurant sur le territoire de Gand ou de la banlieue. Toutes ces opérations ont été pratiquées par Monsieur le vétérinaire Van de Walle, directeur de l'Abattoir de Gand; elles consistent simplement à tuberculer et à vacciner chaque année, chez les laitiers qui y consentent librement, tout le bétail de leurs étables. Le résultat de la tuberculation est aussitôt communiqué au propriétaire; on l'éclaire sur les mesures à prendre pour débarrasser son bétail de la tuberculose

(1) Lecture faite à l'Académie royale de médecine de Belgique, dans sa séance du 27 Juin.

et pour prévenir sa réinfection, tout cela à titre de simples conseils, sans imposer aucun sacrifice ni apporter aucun trouble dans l'exploitation.

Les doses de tuberculine injectées furent de 5 cc. pour les bêtes adultes, avec un minimum de 2 cc. pour les veaux; les températures, prises au moment de l'injection (0 heure), ont ensuite été relevées à la 12^e, la 15^e et la 18^e heure; entre deux prises de température, on pratique généralement la vaccination.

Nous reproduisons ci-dessous sans aucune élimination les protocoles des 21 étables dans lesquelles nous avons opéré, en les accompagnant de quelques renseignements recueillis sur place et de quelques considérations que suggère le cheptel de chaque étable.

Afin de lire facilement les tableaux reproduits plus loin, il est indispensable d'avoir présentes à l'esprit les explications suivantes: pour la présente publication nous avons donné à ces 21 étables les numéros d'ordre de 1 à 21; à côté de ce numéro d'ordre figure le numéro matriculaire reçu par chaque étable dans notre registre général des tuberculinations et vaccinations; ainsi l'étable n° 1 avec matricule n° 433 est la 433^e étable tuberculinée et vaccinée depuis le début de nos expériences.

Lors de la 1^{re} tuberculination et vaccination (T^1V^1) les animaux sont numérotés dans leur ordre de stabulation et chaque animal conserve le numéro d'ordre ainsi reçu, aussi longtemps qu'il reste dans l'étable; les nouvelles bêtes qui se trouvent plus tard dans l'étable lors de la 2^e opération (T^2V^2) ou de la 3^e opération (T^3V^3), reçoivent les numéros immédiatement supérieurs. L'absence de toute mention lors de T^2 ou T^3 indique que la bête correspondant à ce n° a été éliminée de l'étable. Le sexe de chaque animal (M = mâle, F = femelle) ainsi que l'année de sa naissance sont également reproduits, tandis que nous omettons ici le signalement qui en permet l'identification.

Tous les relevés de températures sont complètement reproduits, en laissant de côté le chiffre des dizaines 3 ou 4, ainsi $8.2 = 38^{\circ}2$; $9.3 = 39^{\circ}3$; $0.5 = 40^{\circ}5$; $1.2 = 41^{\circ}2$.

Au point de vue de l'interprétation des températures, nous avons adopté ici, comme on peut s'en convaincre, une règle très sévère, identique pour les trois tuberculinations: toute élévation thermique de $0^{\circ}5$ et atteignant $39^{\circ}5$ ou plus est notée comme positive et, à part quelques exceptions motivées, toute élévation dépassant 39° est considérée comme une réaction douteuse. En prenant d'autres normes pour les trois tuberculinations, on aurait un certain déplacement vers les réactions négatives ou positives, mais la modification générale du nombre de réactions positives ($R+$), des réactions douteuses ($R?$), et des réactions négatives ($R-$) resterait sensiblement la même.

La première vaccination dans une étable (V^1) se fait à droite derrière l'épaule, la deuxième vaccination (V^2) se fait à gauche au même endroit,

la troisième vaccination (V³) de nouveau à droite et ainsi de suite; l'emplacement et le nombre de vaccins trouvés à l'autopsie d'un animal contribuent à fixer son identité.

N° 1. — Matricule n° 433.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 24—3—07				R.	T ² V ² du 13—4—08				R.	T ³ V ³ du 10—4—09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1902	8.9	8.2	8.3	8.2	—	8.4	8.4	8.4	8.8	—					
2	»	1900	8.2	8.4	8.0	8.8	—	8.9	8.6	8.4	8.7	—	8.7	9.7	9.3	9.1	+
3	»	1903	9.2	0.1	0.2	0.6	+	8.5	8.4	9.0	9.0	—	8.5	8.3	8.4	8.5	—
4	»	1900	9.0	8.4	8.2	8.0	—	8.6	8.6	8.5	8.7	—	8.8	8.9	8.9	8.9	—
5	»	1899	8.7	8.7	9.7	0.2	+	8.6	9.8	1.0	0.7	+	9.0	9.3	8.9	8.8	—
6	»	1898	8.7	8.3	8.5	8.5	—	8.4	8.6	9.4	9.1	?	8.7	8.7	8.6	8.6	—
7	»	1899	8.8	8.5	8.6	8.2	—	8.4	8.4	8.4	8.6	—	8.8	8.8	8.7	8.6	—
8	»	1903	8.9	0.0	0.9	0.8	+	8.7	8.3	8.4	8.6	—	8.8	8.5	8.6	8.7	—
9	»	1899	9.0	0.3	0.6	0.7	+	9.3	8.4	0.0	0.0	+	8.9	0.4	0.5	0.2	+
10	»	1905	8.7	8.7	9.2	9.0	—	8.6	8.9	8.8	8.8	—	8.5	9.0	8.9	8.8	—
11	»	1906	8.8	8.5	8.2	8.3	—	8.3	8.4	8.3	8.4	—					
12	M.	»	8.3	0.2	1.5	0.9	+	8.4	0.2	0.1	9.8	+					
13	»	»	8.5	9.6	9.5	9.8	+	8.4	8.8	9.4	9.7	+					
14	F.	1907						8.4	8.6	9.1	9.3	—					
15	M.	»						9.1	8.7	8.4	8.6	—	8.7	0.7	1.0	1.0	+
16	»	»						8.9	8.4	8.8	8.4	—	8.9	9.1	8.8	9.1	—
17	F.	»						8.6	8.4	8.4	8.6	—	8.7	8.7	8.6	8.7	—
18	»	»						8.8	8.3	8.7	8.5	—	8.8	8.5	8.7	8.6	—
19	M.	»						8.6	8.8	8.5	8.6	—	9.1	8.8	8.5	8.7	—
20	»	1908											8.7	8.7	8.6	8.6	—
21	»	»											8.8	8.9	8.8	8.7	—
22	»	»											8.6	8.5	8.7	8.6	—
23	F.	»											8.4	8.5	8.4	8.6	—
24	»	»											8.7	8.5	8.6	8.7	—
			13 { 7 — 0 ? 6 +					19 { 14 — 1 ? 4 +					19 { 16 — 0 ? 3 +				

Laitier-éleveur. Bétail mal logé, nourri et soigné. Tuberculose de tout temps; tuberculation a déjà eu lieu en 1899; plusieurs abatages par ordre et saisies.

Lors de la 1^{re} tuberculation, 6 réactions positives sur 13 animaux.

La 2^e tuberculation pratiquée en avril 1908 ne révèle qu'une réaction douteuse nouvelle (n° 6), quoique aucune bête n'ait été éliminée. Lors de T¹, sur 3 sujets (n°s 11, 12 et 13) de moins d'une année, deux étaient déjà atteints (n°s 12 et 13); par contre, lors de T², aucun des 6 sujets (n°s 14 à 19) nés en 1907 ne réagit.

T³ : La vache n° 2, âgée de 9 ans, donne une réaction de 39°7, 39°3, 39°1 notée comme positive; comme elle est une bête d'âge qui a séjourné dans cette étable depuis sa jeunesse, et que la réaction n'est pas franche, on peut se demander s'il ne s'agit pas là d'une très ancienne tuberculose. La réaction caractéristique du n° 15 est une infection nouvelle. Sur les 4 bêtes à R + lors de T¹, la vache n° 9 continue seule à réagir, les n° 3 et 8 ont une température initiale absolument normale et ne présentent pas la moindre élévation aux 12^e, 15^e et 18^e heures; comme la température initiale du n° 5, à état général normal, est de 39° et ne s'élève qu'à 39°3, à la 12^e heure, nous notons la réaction comme négative; la réaction douteuse du n° 6 a complètement disparu; provisoirement cette vache est considérée comme indemne.

N° 2. — Matricule n° 444.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 30-3-07				R.	T ² V ² du 13-4-08				R.	T ³ V ³ du 3-5-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1899	8.7	0.4	1.0	0.6	+										
2	"	1902	8.5	8.7	8.7	8.6	—										
3	"	1898	8.5	8.7	8.9	0.1	+	9.0	8.8	8.9	8.8	—					
4	"	1901	8.9	1.1	1.6	0.8	+	8.7	9.4	9.0	8.8	?	8.9	9.9	0.1	0.3	+
5	"	1902	9.0	8.4	9.2	9.1	—	9.1	9.4	0.0	9.8	+	8.5	8.4	8.4	8.6	—
6	"	1899	8.0	9.3	9.5	0.6	+	8.8	9.6	9.9	9.0	+	8.3	9.3	9.1	9.0	?
7	"	1904	9.0	0.6	0.1	0.5	+	9.0	9.4	9.7	9.2	+	8.5	8.7	8.8	8.6	—
8	"	1902	8.5	8.2	9.1	9.0	—										
9	"	"	8.5	8.7	8.8	9.2	—	8.9	9.2	9.0	8.9	—	8.5	8.5	8.6	8.6	—
10	"	1900	9.2	8.9	8.7	8.7	—										
11	"	"	0.5	pas	T.		?	8.4	8.4	8.8	8.6	—	8.5	8.8	8.7	8.5	—
12	"	1897	8.4	8.7	9.6	9.5	+	8.6	8.8	8.9	8.8	—	8.8	9.3	9.8	0.4	+
13	"	1905	0.0	pas	T.		?	8.6	0.0	9.7	9.0	+	9.6	9.6	9.3	9.4	?
14	"	1906	9.2	8.8	8.8	8.5	—										
15	"	"	8.9	0.6	0.8	0.6	+										
16	"	"	9.5	1.2	1.0	0.8	+	8.4	9.6	0.0	0.1	+					
17	"	"	9.1	1.1	0.8	0.4	+	8.4	9.4	9.9	9.4	+					
18	M.	1904	8.8	9.8	0.4	0.6	+										
19	"	1905	8.7	1.0	0.8	0.8	+	8.6	8.6	9.0	8.9	—					
20	"	"	8.6	8.3	8.5	9.9	?	8.6	0.1	0.7	9.8	+					
21	"	"	9.0	0.2	0.5	0.3	+	8.4	1.2	1.0	0.7	+					
22	"	"	8.5	9.8	0.7	0.9	+	8.5	0.8	0.7	9.9	+					
23	"	1906	9.3	1.3	1.2	0.7	+	8.9	9.0	9.4	9.3	?					
24	"	"	9.6	1.3	0.9	0.8	+	8.6	9.7	0.0	9.1	+					
25	"	1907						8.7	9.9	0.3	0.0	+					
26	"	"						8.8	0.1	0.7	0.4	+					
27	"	"						8.7	8.6	8.7	9.0	—	8.4	0.6	0.8	1.0	+
28	F.	1903						8.7	8.9	9.0	9.0	—	8.7	8.5	8.3	8.6	—
29	"	1904						8.5	8.4	8.7	8.5	—	8.6	8.8	8.7	8.8	—
30	"	"						8.8	8.9	8.9	9.0	—					
31	"	1903						8.7	8.4	8.8	8.6	—	8.7	8.7	8.7	8.5	—
32	"	"											8.7	0.1	0.1	0.3	+
33	M.	1907											8.6	9.6	9.9	0.4	+
34	"	1908											9.2	9.1	8.9	8.8	—
35	"	"											8.7	8.7	8.6	8.7	—
36	"	"											8.5	9.9	0.6	1.0	+
37	"	"											8.7	0.2	0.6	0.9	+
38	"	"											8.8	9.8	0.2	0.5	+
39	F.	"											8.5	8.0	8.6	8.8	—
			24 { 6 — 3 ? 15 +					24 { 10 — 2 ? 12 +					20 { 10 — 2 ? 8 +				

Laitier-éleveur, faisant toutes ses mutations en ne tenant aucun compte de la tuberculose, parce que jusqu'ici aucune bête n'a dépéri ou n'a été saisie à l'abatage. Vend ses jeunes sujets à l'âge de 1-3 ans.

La première tuberculation révèle un milieu très infecté et très infectant, car, si les vaches récemment achetées ne réagissent pas encore, par contre 4 sujets nés en 1905 (19, 20, 21 et 22) réagissent, et sur les 6 sujets nés en 1906 (nos 14, 15, 16, 17, 23 et 24) 5 réagissent déjà.

T². Des 2 vaches à R — lors de T¹, l'une réagit (n° 5), l'autre (n° 9) est considérée comme négative parce que lors de T¹ elle a présenté la même réaction. Sur 3 jeunes sujets, 2 réagissent déjà (nos 25 et 26), le n° 27 est encore négatif. Le degré d'élévation thermique a diminué jusqu'à être nul chez plusieurs bêtes à R + lors de T¹. Les 4 vaches achetées aux locaux de quarantaine (n° 28 à 31) sont encore indemnes.

T³. Les 2 vaches anciennes à R — lors de T¹ ou T² (nos 9 et 11) sont restées indemnes; la vache n° 11 est considérée provisoirement comme non tuberculeuse. Elévation thermique moindre ou nulle chez plusieurs bêtes ayant réagi lors de T¹ ou T². Les 3 vaches nouvelles à R — lors de T² (nos 28-29 et 31) donnent encore une réaction négative, tandis que le taurillon n° 27 s'est infecté et que sur les 8 sujets nouveaux 5 réagissent. La vache n° 32, achetée également à la quarantaine, réagit déjà; elle est placée à côté de la vache n° 12 et a crèche commune avec elle; cette vache n° 12 a une tuberculose pulmonaire clinique (toux grasse, râles.) Le jeune bétail s'infecte par cohabitation et surtout par le lait, avant d'être vacciné ou avant que la vaccination ait produit son effet. L'action préventive de la vaccination n'a pas le temps de se manifester sur le jeune bétail dans de telles étables; seule l'action curative peut influencer l'infection existante.

N° 3. — Matricule n° 485.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 28-4-07				R.	T ² V ² du 24-4-08				R.	T ³ V ³ 3-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1903	8.2	8.8	9.5	9.8	+										
2	"	1900	8.2	9.0	9.3	9.7	+										
3	"	"	8.0	8.0	0.5	0.9	+	8.4	9.0	0.0	9.4	+					
4	"	1901	8.1	0.0	1.1	1.6	+										
5	"	1900	8.3	8.0	9.2	9.5	+	9.3	8.6	0.5	9.9	+					
6	"	1902						8.8	8.3	9.4	9.8	+	8.8	8.4	8.8	8.3	—
7	"	1904						8.6	8.4	9.1	8.9	—	8.3	8.0	8.2	8.4	—
8	"	1903						8.8	8.5	8.2	8.4	—	8.2	8.3	8.5	8.7	—
9	"	"						8.5	8.4	8.6	8.4	—	8.2	8.1	8.5	8.9	—
10	"	1904											8.3	8.6	8.4	8.6	—
11	"	"											7.8	0.0	0.6	0.8	+
			5 { 0 — 0 ? 5 +					6 { 3 — 0 ? 3 +					5 { 5 — 0 ? 1 +				

Laitier exclusivement. Etable infectée depuis une vingtaine d'années; saisies très fréquentes. Aussi lors de T¹, les 5 vaches laitières se montrent atteintes. Les vaches nouvelles indigènes (n°s 6, 7, 8 et 9) furent vaccinées bientôt après leur achat, sans tuberculination préalable (le n° 6 le 17-6-07, les n°s 7, 8 et 9 le 15-10-07). Lors de T², sur ces 4 vaches nouvelles, le n° 6 seul réagit, comme la réaction n'est pas franche, ce qui est généralement le cas pour les bêtes fraîchement infectées, on peut se demander si cette bête n'était pas atteinte d'une tuberculose déjà ancienne, et si la vaccination n'a pas déjà atténué l'hypersensibilité à la tuberculine. Quoi qu'il en soit, lors de T³, ce n° 6, en très bon état, ne présente pas la moindre hyperthermie; les n°s 7, 8 et 9 sont également restés indemnes.

Les 2 vaches nouvelles sont des bêtes indigènes, l'une d'elle n° 11, achetée récemment, réagit et tousse; elle était donc atteinte au moment de l'achat.

En résumé, dans cette étable qui comprenait au début 5 bêtes toutes tuberculeuses, lors de T³, soit après 2 ans, il y a 4 vaches laitières indemnes; il suffira d'éliminer le n° 6 et le n° 11, pour qu'elle soit totalement purgée et que le lait soit devenu irréprochable au point de vue tuberculose; il n'y a plus eu de saisies depuis la 1^{re} tuberculination.

N° 4. — Matricule n° 490.

N ^o	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 30—4—07				R.	T ² V ² du 24—4—08				R.	T ³ V ³ du 5—4—09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	8.6	8.4	8.9	9.3	?	8.4	8.6	8.6	8.4	—	8.4	8.3	8.9	9.5	?
2	»	1902	8.6	9.2	0.5	0.5	+										
3	»	1899	8.3	8.0	8.8	8.7	—	8.5	8.4	8.6	8.9	—					
4	»	1902	8.5	0.9	0.5	0.6	+	8.5	9.2	9.6	9.3	+	8.3	8.4	8.4	8.5	—
5	»	1899	9.0	0.2	0.7	0.5	+										
6	»	1900						8.4	8.4	8.4	8.7	—	8.6	8.1	8.3	8.1	—
7	»	1902						8.4	9.2	9.1	9.0	—	8.3	8.2	8.3	8.5	—
8	»												8.2	8.1	8.5	8.6	—
			5 { 1 — 1 ? 3 +					5 { 4 — 0 ? 1 +					5 { 4 — 1 ? 0 +				

La tuberculose est connue dans cette vacherie de temps immémorial; saisies répétées; le n° 5 est cliniquement atteint.

Le n° 3 seul, qui ne réagit pas lors de T¹, se comporte de même lors de T².

Le n° 1, lors de T¹ et de T³, présente une légère élévation à la 3^e prise de température; elle est notée comme suspecte de tuberculose.

Le n° 4 réagit moins lors de T² et plus du tout lors de T³. Les n°s 6 et 7, indemnes lors de T², le restent lors de T³; de même le n° 8 n'est pas infecté.

Comme amélioration dans cette petite et misérable étable, où les bêtes nouvelles s'infectaient antérieurement au fur et à mesure de leur entrée, il y a à relever 3 bêtes restées indemnes, une 4^e restée suspecte et une 5^e ayant cessé de réagir. L'état général du bétail est excellent; plus aucune saisie.

N° 5. — Matricule n° 506.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 4-5-07				R.	T ² V ² du 27-4-08				R.	T ³ V ³ du 7-5-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	8.4	9.0	9.4	9.1	?										
2	"	1902	8.3	8.1	8.3	8.4	—	9.2	8.8	8.9	8.7	—	8.6	8.4	8.5	8.4	—
3	"	1899	8.4	9.5	9.3	9.0	+										
4	"	"	0.0	1.1	1.3	0.8	+										
5	"	1905	9.7	1.1	1.4	0.7	+										
6	"	1901	8.4	0.7	0.5	0.8	+										
7	"	1902	9.4	8.5	8.2	8.7	—	8.8	8.6	8.8	8.9	—	8.6	9.5	9.2	9.4	+
8	"	"	8.6	8.7	8.7	8.7	—	8.8	8.8	8.7	8.8	—	8.4	8.7	8.4	8.6	—
9	"	1901	8.6	0.3	9.8	0.6	+										
10	"	1904	8.5	8.9	8.5	8.7	—										
11	"	1903	8.7	8.5	8.4	9.0	—	8.9	9.2	9.1	8.8	—	0.0	pas	T.		
12	"	1905	9.0	8.8	8.7	8.8	—										
13	"	1906	9.0	0.8	1.0	1.3	+	9.2	9.8	9.9	9.3	+	8.8	0.7	9.5	9.6	+
14	"	"	8.9	9.7	0.2	0.5	+	9.6	8.8	0.1	9.4	+	8.6	8.5	8.7	8.7	—
15	"	"	9.2	9.3	0.2	0.5	+	9.0	8.9	8.8	8.8	—	8.4	8.6	8.5	8.3	—
16	"	"	9.0	0.0	9.7	0.2	+	8.7	8.7	8.7	8.6	—					
17	"	"	0.0	9.3	9.2	8.9	?										
18	"	1905	8.8	9.1	9.5	9.1	+										
19	"	1906	8.8	9.7	9.3	0.0	+	8.0	0.6	0.8	0.0	+					
20	"	"	9.2	0.2	9.4	9.3	+										
21	"	"	9.4	0.9	0.5	0.7	+										
22	"	"	8.5	0.7	0.4	0.5	+										
23	M.	"	9.2	0.6	0.3	0.8	+										
24	"	"	9.0	1.0	0.3	0.7	+										
25	"	"	8.8	8.2	8.8	8.9	—										
26	"	"	8.5	0.3	0.2	0.6	+										
27	"	1907						9.1	0.2	0.2	9.8	+					
28	"	"						9.2	9.2	9.0	8.8	—					
29	F.	"						9.2	0.4	0.0	9.6	+	8.3	0.1	0.2	0.6	+

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 4-5-07				R.	T ² V ² du 27-4-08				R.	T ³ V ³ du 7-5-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
30	F.	1907						8.9	8.9	9.3	9.0	—					
31	"	1906						8.8	8.8	8.8	8.8	—					
32	"	1904						8.4	9.8	0.3	9.7	+	8.5	8.6	9.2	9.4	?
33	"	"						8.8	8.5	8.8	8.9	—					
34	"	1901						8.4	8.8	8.8	9.0	—					
35	"	1902						8.4	9.0	9.0	8.7	—					
36	"	1904						8.5	8.6	8.8	8.8	—	8.7	8.5	8.4	8.5	—
37	"	"						8.8	8.9	8.8	8.7	—	8.9	8.6	8.5	8.8	—
38	"	1903						8.6	8.4	8.7	8.4	—	8.5	8.3	8.4	8.6	—
39	"	1902											8.7	9.1	9.6	0.3	+
40	"	1903											8.4	8.5	8.7	8.4	—
41	"	1904											8.5	8.3	8.6	8.5	—
42	"	1906											8.7	8.3	8.4	8.0	—
43	"	"											8.8	8.6	8.3	8.4	—
			Total 26				7 — 2 ? 17 +	Total 21				15 — 0 ? 6 +	Total 16				11 — 1 ? 4 +

Laitier et éleveur lors de T¹; par suite de changement de ferme, le nombre d'animaux est tombé de 26 à 21 et à 16, et en même temps l'élevage a été provisoirement supprimé.

Il suffit de jeter un coup-d'œil sur la 1^{re} tuberculination pour se convaincre de l'état très tuberculeux de ce bétail. Quelques vaches, en partie nouvellement acquises, ne réagissent pas; tout le jeune bétail est pratiquement atteint.

Lors de T², l'amélioration est déjà notable: parmi les vaches achetées, le n° 33 seul réagit; sur les 3 veaux nés en 1907, le n° 28 est resté indemne. Les vaches n° 2, 7, 8 et 11 sont toutes restées indemnes; sur les 5 bêtes à R + lors de T¹, 2 ne réagissent plus (nos 15 et 16).

Ce résultat se maintient et s'accroît lors de T³: toutes les R persistent, à part la vache n° 7 qui présente une hyperthermie de 39°5, 39°2 et 39°4 à noter comme positive; parmi les 5 vaches achetées, une seule (n° 40) réagit.

Comme le propriétaire reconnaît l'amélioration de l'état général de son bétail et n'a plus de bêtes qui dépérissent, il est décidé à éliminer successivement toutes les bêtes ayant réagi; cette étable si infectée sera donc complètement nettoyée d'ici à 1-2 ans.

N° 6. - Matricule n° 519.

N°	Sexe	Année de naissance	T¹V¹ du 10-5-07				R.	T²V² du 2-5-08				R.	T³V³ du 16-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1903	8.8	8.8	8.8	9.6	+										
2	»	1899	9.2	8.5	8.6	9.2	—										
3	»	1902	8.7	8.4	8.6	9.1	—										
4	»	»	9.2	8.5	8.8	9.9	+	8.9	9.1	9.2	8.9	?					
5	»	1901	8.7	8.2	8.4	8.3	—										
6	»	1899	8.7	8.5	8.6	8.7	—										
7	»	1900	8.8	8.5	8.4	8.5	—	8.7	8.6	8.5	8.4	—	8.5	8.7	8.8	8.6	—
8	»	1902	8.6	8.0	8.5	8.7	—	8.4	8.5	8.6	8.6	—					
9	»	1903	8.7	8.3	8.7	8.7	—										
10	»	1901	8.5	8.3	8.6	8.7	—										
11	»	1902	8.7	8.9	0.3	0.5	+	8.6	9.0	9.6	0.2	+	8.4	9.6	0.4	0.8	+
12	»	1901	8.9	8.5	8.7	8.7	—										
13	»	1902						8.4	8.4	8.6	8.8	—					
14	»	1901						8.5	9.0	0.1	9.7	+	8.8	8.4	8.6	8.2	—
15	»	»						8.8	9.2	1.4	1.0	+	8.4	8.6	8.9	8.8	—
16	»	1902						8.6	8.6	9.6	0.1	+	8.7	8.5	8.4	8.5	—
17	»	1898						8.8	9.0	9.1	9.3	?	8.3	0.4	0.3	0.4	+
18	»	1901						8.6	8.5	8.9	9.2	?	8.4	0.2	0.4	0.7	+
19	»	»						8.6	8.6	0.2	0.7	+	8.3	8.7	9.1	9.8	+
20	»	1900						8.4	8.4	8.6	8.6	—	8.5	8.4	9.6	0.0	+
21	»	1903											9.0	8.1	8.3	8.6	—
22	»	1904											8.3	8.9	8.7	8.5	—

12

$$\begin{cases} 9 - \\ 0 ? \\ 3 + \end{cases}$$

12

$$\begin{cases} 4 - \\ 3 ? \\ 5 + \end{cases}$$

11

$$\begin{cases} 6 - \\ 0 ? \\ 5 + \end{cases}$$

Etable composée exclusivement de vaches laitières.

Lors de T¹ cette vacherie est relativement peu infectée puisque le n° 11 seul donne une réaction nettement positive et que les n°s 1 et 4, côtés comme positifs parce que la température a dépassé 39°5, n'ont présenté qu'une seule élévation thermique tardive.

Un an plus tard, sur 8 vaches nouvelles, 4 sont tuberculeuses (n°s 14, 15, 16, et 19) et 2 sont suspectes (n°s 17 et 18), tandis que les 2 vaches anciennes à R — sont restées négatives (n°s 7 et 8.)

Le n° 7 reste également négatif lors de T²; le n° 20 est devenu positif, de même que les n°s 17 et 18 à R?; par contre les R + des n°s 14, 15 et 16 sont devenues négatives.

Le n° 11 est en bon état et ne présente aucun signe clinique de tuberculose tandis que 2 bêtes tuberculeuses à R + de T¹ sont cliniquement atteintes, dont une avec mammites; de là l'infection de toutes les vaches excepté le n° 7. Les n°s 21 et 22 sont récemment introduits dans l'étable et ils peuvent parfaitement devenir tuberculeux avant que la vaccination ait agi.

L'enquête faite sur place démontre que l'infection du bétail nouveau est dû à l'achat de ces vaches très infectées et que l'élimination de la cause contaminatrice s'impose pour que la vaccination puisse y être efficace.

N° 7. — Matricule n° 558.

N°	Sexe	Année de naissance	T ₁ V ₁ du 20-5-07				R.	T ₂ V ₂ du 15-6-08				R.	T ₃ V ₃ du 28-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	8.5	8.8	9.3	0.1	+										
2	»	1902	7.5	8.9	8.3	8.7	—										
3	»	»	8.3	9.3	0.5	9.5	+										
4	»	1900	7.9	8.6	8.3	8.6	—										
5	»	1902	8.3	9.1	8.3	8.3	—	8.6	8.6	8.4	8.5	—	8.3	8.3	8.5	8.6	—
6	»	1901	8.3	8.6	8.7	8.3	—	8.5	8.7	8.4	8.4	—					
7	»	1903	9.0	8.7	8.6	8.5	—	8.8	8.8	8.5	8.9	—					
8	»	»	8.6	8.4	8.6	8.5	—	8.9	9.2	8.7	8.6	—	8.2	8.3	8.4	8.7	—
9	»	1900	8.2	8.8	9.5	0.1	+										
10	»	1902	8.2	8.6	8.2	8.5	—										
11	»	1903						8.4	8.7	8.3	8.5	—	8.4	8.4	8.5	8.4	—
12	»	1905						8.4	8.4	8.4	8.6	—	8.4	8.8	9.2	9.9	+
13	»	»						8.4	8.7	8.4	8.6	—					
14	»	1906											8.7	9.3	9.9	0.4	+
15	»	1902											8.5	8.4	8.4	8.7	—
16	»	1905											8.7	8.7	9.5	9.4	+
17	»	1904											8.8	8.7	8.5	8.6	—
18	»	»											8.4	8.4	8.6	8.5	—
			10 { 7 — 0 ? 3 +					7 { 7 — 0 ? 0 +					9 { 6 — 0 ? 3 +				

Cette vacherie, exclusivement laitière, qui comprenait lors de la 1^{re} tuberculination 3 vaches dûment tuberculeuses sur 10, était indemne de tuberculose lors de T², les 4 vaches restantes, comme les 3 nouvelles, n'ayant pas réagi. Par contre, lors de T³ sur 5 bêtes nouvelles 2 réagissent et il était naturel de conclure que le n° 12 a. été infecté par une de ces deux bêtes. Mais chose curieuse, ces 3 bêtes n° 12, 14 et 16 portent la marque du local de quarantaine, et la seule cliniquement suspecte et qui tousse est le n° 12.

Cet exemple démontre d'une part le danger de réinfection des vacheries par les achats, et d'autre part que même la tuberculination préalable des bêtes achetées peut donner exceptionnellement des mécomptes.

N° 8. — Matricule n° 559.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 18-5-07				R.	T ² V ² du 15-6-08				R.	T ³ V ³ du 10-5-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	8.9	9.0	9.0	9.1	?	8.6	8.6	9.1	9.1	?	8.4	8.5	8.3	8.7	—
2	»	1900	8.3	8.1	8.5	8.1	—	8.4	8.8	8.3	8.9	—	8.7	8.7	8.6	8.7	—
3	»	1902	9.1	9.2	9.5	0.7	+	8.4	9.0	8.9	9.0	?	8.6	8.9	8.7	8.4	—
4	»	1901	8.7	8.7	9.6	0.1	+										
5	»	1902	8.5	8.7	9.9	9.9	+										
6	»	1901	8.7	8.4	8.5	8.8	—	9.3	8.7	8.6	8.8	—	8.5	8.5	8.7	8.6	—
7	»	1902						9.0	9.0	8.6	8.4	—					
8	»	1903						8.6	8.6	8.5	8.4	—	8.5	8.6	8.6	8.4	—
9	»	1902						8.7	8.8	8.5	8.7	—	9.5	8.8	8.6	8.8	—
			6 { 2 — 1 ? 3 +					7 { 5 — 2 ? 0 +					6 { 6 — 0 ? 0 —				

Dans cette étable, où des saisies se sont produites antérieurement, T¹ révèle sur 6 vaches 3 R +, 1 R? et seulement 2 R —; celles-ci restent négatives lors de T² et T³; la R? de la vache n° 1 lors de T¹ et T² est complètement négative lors de T³; de même, la R+ du n° 3 de T¹, seulement douteuse lors de T², est totalement négative lors de T³.

Les vaches achetées (n°s 8 et 9) sont restées indemnes. Donc, après 2 ans, cette vacherie comprend déjà 4 vaches absolument indemnes de tuberculose (n°s 2, 6, 8 et 9) et 2 vaches qui ne présentent aucun signe clinique de tuberculose et qui ne réagissent plus à la tuberculine. De même qu'en tuberculose humaine, on doit considérer un bovidé tuberculeux non atteint de tuberculose grave comme amélioré s'il cesse de réagir à la tuberculine; tout en n'étant pas à l'abri d'une récurrence grave, on doit pratiquement préférer une bête qui cesse de réagir à une autre qui continue de réagir. La tuberculinisation et la vaccination annuelles démontrent partout une décroissance progressive des réactions positives chez les bêtes tuberculeuses; au point de vue curatif, c'est là l'effet utile de la vaccination.

N° 9. — Matricule n° 596.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 8-6-07				R.	T ² V ² du 8-6-08				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	8.7	8.6	8.9	9.7	—					
2	"	1900	8.6	8.4	8.5	8.7	—					
3	"	"	8.7	8.6	9.3	9.3	—					
4	"	"	9.1	8.7	8.7	8.8	—	8.8	8.4	8.0	8.4	—
5	"	1902	8.4	8.8	8.8	8.7	—	8.9	8.4	8.4	8.4	—
6	"	"	8.9	8.4	8.5	8.5	—					
7	"	1900	8.3	8.3	8.5	8.5	—					
8	"	1902	8.3	8.4	8.4	8.5	—					
9	"	1901	8.6	8.4	8.5	8.6	—	8.8	8.4	8.3	8.4	—
10	"	1900	8.4	8.2	8.4	8.7	—	8.8	8.6	8.4	8.7	—
11	"	1902	8.5	9.2	9.6	9.4	+					
12	"	1901	8.7	9.8	0.3	0.8	+					
13	"	"	8.9	9.0	8.8	8.8	—					
14	"	1902	8.5	8.3	8.4	8.5	—	8.9	8.2	8.4	8.6	—
15	"	"	8.8	8.5	8.9	8.7	—					
16	"	1900	8.7	8.7	8.6	8.4	—					
17	"	"						9.0	9.0	8.7	8.8	—
18	"	"						8.8	8.4	8.8	8.4	—
19	"	1902						8.7	8.6	8.4	8.4	—
20	"	1903						8.9	8.4	8.6	8.4	—
21	"	1904						8.8	8.8	8.2	8.4	—
22	"	1903						8.8	8.6	8.2	8.7	—
23	"	1904						8.8	8.4	8.3	8.5	—
24	"	1902						8.6	8.4	8.4	8.6	—
25	"	1904						8.7	8.8	8.8	8.8	—
26	"	1903						8.8	8.6	8.8	8.8	—
27	"	1904						8.9	8.7	8.4	8.4	—
28	"	1902						9.0	8.5	8.7	8.7	—

16

{ 14 —
0 ?
2 +

17

{ 17 —
0 ?
0 +

Dans cette étable de 16 vaches laitières le n° 12 présente une réaction caractéristique, le n° 11 une réaction plus que suspecte, soit en tout 2 vaches tuberculeuses.

Lors de T² les réactions négatives se sont maintenues et toutes les vaches nouvelles se montrent indemnes, de sorte que le propriétaire satisfait de l'amélioration et confiant dans sa sûreté d'achat a considéré la 3^e tuberculation comme superflue. La réglementation sur la vente du lait devrait ici, comme ailleurs, intervenir en prescrivant que le lait de vaches reconnues indemnes par la tuberculation peut seul être livré à la consommation, ou en faisant une distinction radicale entre le lait provenant d'étables reconnues indemnes par la tuberculation et le lait provenant d'étables ne présentant aucune garantie à ce sujet, et dans lesquelles se trouvent d'ordinaire une ou plusieurs vaches tuberculeuses, comme le démontre la tuberculation de nos 21 étables.

Comme cette étable n'a pas été retuberculinée en 1909, elle ne figure pas dans le relevé synoptique du tableau n° 22.

N° 10. — Matricule n° 597.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 25-5-07				R.	T ² V ² du 1-6-08				R.	T ³ V ³ du 26-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1900	8.5	8.5	8.5	8.5	—										
2	»	1901	8.7	8.7	8.4	9.0	—										
3	»	»	8.7	8.5	8.4	9.0	—	8.4	8.8	9.0	8.8	—					
4	»	1902	8.5	8.6	9.5	0.4	+										
5	»	»	8.8	9.3	9.5	0.0	+	8.4	9.8	9.8	0.1	+	8.7	8.8	8.8	8.7	—
6	»	1901	8.9	8.8	8.6	9.1	?	8.4	8.6	0.0	9.4	+					
7	»	1902	8.8	8.8	8.9	0.1	+										
8	»	1901	9.0	8.6	8.4	8.5	—	8.4	8.6	8.7	8.4	—					
9	»	1902	8.9	8.4	8.3	8.5	—										
10	»	1000	9.5	0.9	1.2	1.3	+										
11	»	1899	9.2	8.6	8.4	7.8	—										
12	»	1902	9.0	8.7	8.6	8.5	—	8.6	9.6	0.4	0.2	+					
13	»	1901						8.6	8.6	8.8	8.6	—					
14	»	»						8.5	9.0	0.1	0.7	+					
15	»	1900						8.6	8.6	8.6	8.8	—					
16	»	1902						8.6	0.1	0.0	9.0	+	8.6	8.5	8.4	8.4	—
17	»	1900						8.6	8.6	8.4	8.4	—					
18	»	1901						8.6	8.6	8.8	8.6	—					
19	»	1903											8.6	8.4	8.4	8.6	—
20	»	1902											8.6	9.8	0.7	1.6	+
21	»	1904											8.7	8.6	8.8	8.7	—
22	»	»											9.0	0.4	0.3	0.7	+
23	»	1900											9.0	9.7	9.5	9.9	+
24	»	1902											9.6	9.5	9.7	9.8	—
25	»	1903											8.8	8.8	8.5	8.6	—
26	»	1900											9.3	8.9	8.8	8.7*	—
			12 { 7 — 1 ? 4 +					11 { 6 — 0 ? 5 +					10 { 7 — 0 ? 3 +				

Laitier exclusivement; quelques saisies antérieures.

En cõtant les n^{os} 2 et 3, comme négatifs, T¹ donne sur 12 bêtes, 4 R+, 1 R? et 7 R—.

Lors de T², sur les 3 R— de T¹, nous notons une R+ (n^o 12) et 2 R— (n^{os} 3 et 8), et aussi 2 R+ sur les 6 vaches nouvelles.

T³ démontre que la R+ des n^{os} 5 et 16 est devenue négative, que par contre il y a 3 R+ sur les 7 bêtes nouvelles. Le température élevée de la vache n^o 24 qui était sur le point de véler, est considérée comme négative.

Par suite de l'infection des vaches nouvelles, il n'y a pas d'amélioration dans cette vacherie; il résulte de l'enquête faite sur place que le propriétaire achetant ses laitières au rabais a introduit dans son étable plusieurs sujets déjà tuberculeux.

N° 11 — Matricule n° 598.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ du 1-6-07				R.	T ² V ¹ du 16-5-08				R.	T ³ V ² du 6-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1903	8.7	8.6	8.4	8.5	—	8.6	8.6	8.8	8.9	—	8.7	8.5	8.5	8.8	—
2	»	1901	8.8	8.6	8.5	8.7	—	8.4	8.5	8.7	8.9	—					
3	»	1903						8.4	8.6	8.9	9.0	—	8.7	8.6	8.4	8.7	—
4	»	1906											8.9	9.1	8.9	9.0	—
			2 { 2 — 0 ? 0 +					3 { 3 — 0 ? 0 +					3 { 3 — 0 ? 0 +				

Sur la demande du propriétaire, son bétail trouvé indemne à 2 reprises fut néanmoins vacciné après T²; à la 3^e tuberculination les 2 vaches restantes comme la vache nouvelle ne réagirent point. C'est la seule petite étable où à 3 reprises la tuberculine a démontré l'absence de vaches tuberculeuses, et pour tant l'étable est plus que médiocre au point de vue hygiénique.

Comme le bétail n'a pas été vacciné en 1907, cette étable ne figure pas dans le tableau n° 22, de la page 330.

N° 12. — Matricule n° 599.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 1-6-07				R.	T ² V ² du 18-5-08				R.	T ³ V ³ du 16-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1902	8.7	8.7	9.0	0.4	+	8.8	9.2	9.9	9.5	+					
2	»	1901	9.2	9.2	9.3	0.2	+	8.6	8.6	9.6	9.0	+					
3	»	1899	9.3	0.0	8.5	8.9	—										
4	»	1902						8.6	9.2	8.4	8.9	?	8.6	9.8	0.4	0.2	+
5	»	1901											8.7	9.9	0.3	0.1	+
			3 { 1 — 0 ? 2 +					3 { 0 — 1 ? 2 +					2 { 0 — 0 ? 2 +				

Dans cette petite étable de 3 têtes, la seule vache à R — lors de T¹ est remplacée lors de T² par une vache à élévation thermique suspecte, et qui lors de T³ réagit nettement; la bête nouvelle n° 5 réagit également, de sorte que l'amélioration y est nulle. Le propriétaire achète à bas prix des laitières indigènes.

N° 13. — Matricule n° 600.

N°	Sexe	Année de naissance	T+V+ du 1-6-07				R.	T+V+ du 18-5-08				R.	T+V+ du 24-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1900	8.6	0.1	0.8	0.2	+										
2	"	"	8.6	8.8	8.6	8.8	—										
3	"	1901	8.7	9.3	0.4	0.0	+										
4	"	1902	8.7	8.6	8.4	8.7	—										
5	"	"						8.8	8.6	9.3	9.8	+	9.0	9.7	0.0	0.6	+
6	"	1903						9.0	8.7	9.4	0.2	+					
7	"	1901						8.4	8.8	8.7	8.9	—	9.2	9.9	9.7	0.4	+
8	"	"											8.9	9.9	0.3	0.2	+
			4 { 2 — 0 ? 2 +					3 { 1 — 0 ? 2 +					3 { 0 — 0 ? 3 +				

Ici encore le résultat est nul, voire négatif, pour les raisons indiquées dans l'étable précédente. La vache n° 8 récemment achetée et qui réagit est cliniquement très atteinte, surtout du côté des poumons. Il est évident que les tuberculination et vaccination annuelles doivent être inefficaces chez de tels laitiers ; on devrait défendre la vente de leur lait.

N° 14. — Matricule n° 601.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 3-6-07				R.	T ² V ² du 16-5-08				R.	T ³ V ³ du 24-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	9.0	0.5	9.9	9.4	+										
2	»	»	8.9	9.8	0.8	9.9	+										
3	»	1900	8.7	8.4	9.6	9.7	+	8.6	9.0	0.0	9.4	+	8.7	9.4	0.2	0.5	+
4	»	1902	8.8	8.7	9.1	8.8	?	8.4	8.4	8.9	8.8	—					
5	»	»						8.8	1.0	0.2	0.6	+					
6	»	»						8.7	0.2	9.1	9.0	+	8.7	8.7	8.6	8.4	—
7	»	1903											8.7	8.4	8.8	8.3	—
			4 { 0 — 1 ? 3 +					4 { 1 — 0 ? 3 +					3 { 2 — 0 ? 1 +				

Plusieurs saisies antérieures dans ce foyer, très infecté comme l'indique T₁.

Lors de T², le n° 4 côté comme suspect lors de T¹ ne réagit pas; les 2 nouvelles vaches réagissent.

Lors de T³, le n° 3 réagit pour la 3^e fois, ce qui indique généralement une tuberculose sérieuse et une réaction d'immunisation faible; par contre le n° 6 ne présente déjà plus la moindre réaction thermique, ce qui arrive fréquemment pour les bêtes récemment et faiblement infectées et qu'on vaccine à ce moment. La bête nouvelle n° 7 ne réagit pas.

Sauf complication, le progrès s'accroîtra et ce foyer pourra être éteint dans 1 à 2 ans. L'infection réside dans l'étable, car les 3 vaches n°s 3, 6 et 7 proviennent du local de la quarantaine.

N° 15. -- Matricule n° 603.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 3-6-07				R.	T ² V ² du 23-5-08				R.	T ³ V ³ 22-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	9.0	8.9	9.2	9.3	—	8.5	8.6	8.3	8.7	—	8.7	8.5	8.4	8.6	—
2	"	1902	8.8	8.7	8.7	8.7	—										
3	"	1903	9.0	9.0	8.8	8.7	—										
4	"	1900	8.8	8.7	9.2	0.1	+										
5	"	1901	9.4	8.7	8.9	9.1	—										
6	"	1900	0.0	8.4	8.4	9.4	?	8.6	8.7	8.4	8.4	—					
7	"	1902	8.7	8.4	8.4	8.6	—	8.4	8.4	8.2	8.2	—					
8	"	1900	8.4	8.6	8.4	8.7	—										
9	"	1900	8.8	8.8	8.8	8.8	—										
10	"	1901	8.7	0.1	9.5	9.9	+										
11	M.	1906	9.2	9.2	9.0	9.1	—	T ⁰					9.6	9.1	8.9	8.8	—
12	F.	1902						8.4	0.0	9.4	9.4	+	8.7	9.2	0.2	0.6	+
13	"	1903						8.6	8.6	8.6	8.7	—	8.7	8.5	8.4	8.8	—
14	"	1902						8.7	8.9	9.3	0.4	+					
15	"	1903						8.6	8.8	0.2	0.7	+	9.0	8.6	8.5	8.7	—
16	"	1899											8.5	7.9	8.0	8.2	—
17	"	1904											8.6	8.4	8.4	8.3	—
18	"	1903											9.0	8.5	8.7	8.4	—
19	"	1900											8.9	8.4	8.6	8.8	—
20	"	1901											8.5	8.5	8.4	8.6	—
			11 { 8 — 1 ? 2 +					7 { 4 — 0 ? 3 +					10 { 9 — 0 ? 1 +				

Lors de T¹, les bêtes nos 1, 3, 5 et 11 présentent des températures quelque peu anormales; elles sont néanmoins cotées comme négatives. Les 3 laitières de T¹ qui sont encore dans cette vacherie lors de T², sont absolument négatives, tandis que 3 des 4 bêtes nouvelles réagissent; la 4^e (n° 13) qui ne réagit pas, se montre également indemne lors de T³, comme aussi le n° 1 est resté indemne, comme le sont également les bêtes nouvelles. La poussée d'infection qui s'est manifestée entre T¹ et T² a donc été enrayée et il suffira d'un petit effort pour nettoyer complètement cette étable.

N° 16. — Matricule n° 604.

N°	Sexe	Année de naissance	T:V: du 27-5-07				R.	T:V: du 25-5-08				R.	T:V: du 12-4-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1900	9.1	0.4	0.1	0.4	+										
2	"	"	8.6	8.4	8.8	8.6	—										
3	"	"	8.4	8.3	8.6	8.5	—	8.2	8.3	8.7	8.8	—					
4	"	1903	8.7	0.5	0.3	0.7	+	8.2	0.2	9.8	9.4	+	8.5	8.4	8.4	8.6	—
5	"	"	8.9	9.3	0.8	0.7	+	9.0	9.6	0.2	0.4	+	9.3	9.9	0.3	0.0	+
6	"	"	8.8	0.9	0.8	0.4	+	8.9	1.0	9.4	9.1	+	8.6	9.8	0.4	0.8	+
7	"	1905	8.9	9.2	9.0	8.9	?	8.4	1.0	0.9	0.2	+					
8	"	"	9.4	9.3	9.0	9.2	?	8.4	9.9	9.9	9.7	+					
9	"	1901	8.4	0.3	9.8	9.4	+										
10	"	"	8.8	8.6	9.6	9.4	?										
11	"	1905	8.6	8.4	8.8	8.4	—	8.2	8.4	8.8	8.8	—	8.4	8.6	8.3	8.7	—
12	"	1900	9.1	8.8	8.7	9.8	?	9.0	8.9	9.0	8.9	—					
13	"	1899	8.8	9.0	0.2	9.7	+										
14	"	1904	8.7	8.7	8.5	8.6	—										
15	"	1900	8.8	8.7	0.2	9.8	+	8.2	9.6	9.9	0.1	+	9.5	9.7	9.7	9.6	?
16	"	"	8.9	0.2	0.2	0.7	+	8.7	0.0	0.7	0.1	+	9.5	9.2	9.5	9.2	?
17	"	"	8.7	8.4	8.4	8.6	—										
18	"	"	9.2	8.5	8.6	8.4	—	8.3	8.4	8.4	8.7	—					
19	"	1906	9.2	8.8	8.9	8.7	—										
20	"	"	9.0	8.9	8.9	8.7	—										
21	M.	"	9.0	9.3	8.8	9.6	?										
22	"	"	9.5	8.9	9.2	0.6	+										
23	"	"	9.1	8.5	8.8	8.6	—										
24	"	1907						8.8	8.8	8.8	8.7	—					
25	F.	1903						8.5	8.8	8.4	8.7	—	8.6	8.4	8.3	8.7	—
26	"	"						8.5	8.8	8.6	8.9	—	8.7	8.7	8.4	8.6	—
27	"	"						8.8	8.8	9.0	8.9	—	8.5	8.7	8.6	8.3	—
28	"	1902						8.4	0.0	9.7	9.6	+	8.4	8.7	8.6	8.3	—
29	"	"						8.7	8.8	9.1	9.3	—	8.9	9.0	8.9	8.5	—
30	M.	1908						8.8	8.8	8.8	8.7	—	8.5	8.5	8.4	8.6	—
31	"	"						9.0	9.2	9.5	9.2	—	9.0	8.7	8.9	8.4	—
32	"	"						8.9	9.8	0.2	0.4	+	8.7	8.4	8.6	8.7	—
33	F.	"						8.8	8.8	9.0	9.3	—	9.2	8.8	8.9	8.5	—
34	"	1905											8.8	8.8	8.7	8.4	—
35	"	"											8.7	8.8	8.4	8.7	—
36	"	1904											8.6	8.7	8.3	8.4	—
37	"	1902											8.6	8.6	8.4	8.6	—
38	"	1908											9.0	8.5	8.8	8.7	—
39	"	"											8.7	8.6	8.5	8.6	—

23 { 9 —
5 ?
9 +

21 { 12 —
0 ?
9 +

21 { 17 —
2 ?
2 +

Plusieurs saisies antérieures. Aussi, lors de T¹, sur 18 vaches, 8 au moins sont tuberculeuses et 4 sont suspectes (n^{os} 7, 8, 10 et 12), car dans un tel foyer la moindre élévation thermique doit faire soupçonner la tuberculose et pratiquement toutes les vaches doivent être considérées comme devant l'un ou l'autre jour s'infecter, celles achetées indemnes récemment étant les seules qui ne sont pas encore tuberculeuses.

Lors de T², les n^{os} 3, 11 et 18, les seules vaches à R— lors de T¹, sont restées indemnes. La R? du n^o 12 est devenue négative, tandis que la R? des n^o 7 et 8 est devenue positive. La R+ des n^{os} 4, 5, 6, 15 et 16 est restée positive chez ces 5 bêtes, comme il arrive d'ordinaire dans les étables très infectées. Sur 9 bêtes nouvelles, achetées à la quarantaine, 2 réagissent déjà.

La 3^e tuberculation en 1909 démontre une amélioration encore plus considérable dans l'état tuberculeux de cette étable relativement importante et qui était si infectée en 1907. Aucune réaction nouvelle ne s'est produite; les n^o 4, 28 et 32 ont cessé de réagir; les vaches n^{os} 15 et 16 étaient sur le point de véler, d'où la température anormalement élevée et qui est simplement annotée comme douteuse; les vaches n^{os} 5 et 6 présentent seules une réaction classique. Les 4 vaches nouvelles n^{os} 34 à 37 achetées à la quarantaine, comme les 2 veaux nés dans l'étable, sont restés indemnes.

N° 17. — Matricule n° 630.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 10-6-07				R.	T ² V ² du 22-6-08				R.	T ³ V ³ du 4-6-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1900	8.5	0.7	0.9	0.5	+	8.7	0.4	0.0	9.6	+	8.6	8.3	8.7	8.5	—
2	"	1902	8.4	0.0	9.4	9.2	+										
3	"	1904	8.6	8.5	8.4	8.4	—										
4	"	1902	9.5	8.8	9.0	9.0	—	8.6	8.7	8.4	8.5	—					
5	"	"	8.6	8.6	8.6	8.5	—	8.8	8.8	8.6	8.7	—	8.1	8.2	8.6	8.4	—
6	"	1901	8.6	8.3	8.6	8.6	—	8.7	8.6	8.5	8.7	—	8.4	8.5	8.4	8.6	—
7	"	"	8.9	8.3	8.3	8.3	—	8.4	8.7	8.4	8.6	—	8.3	8.4	8.5	8.7	—
8	"	"	8.6	8.6	8.6	8.5	—										
9	"	1900	8.6	8.1	8.3	8.4		8.8	8.4	8.6	8.8	—	8.2	8.4	8.5	8.3	—
10	"	1898	8.4	8.7	9.3	9.6	+	8.6	8.6	8.4	8.6	—					
11	"	1906	8.9	8.7	8.7	8.6	—	9.3	8.7	8.8	8.6	—	8.9	8.6	8.4	8.6	—
12	"	1903	8.7	8.5	8.7	8.8		9.0	8.8	8.6	8.7	—	8.6	8.5	8.4	8.3	—
13	"	1904	8.8	8.6	8.4	8.6	—										
14	"	1903						9.3	9.0	8.8	8.9	—					
15	"	1906						8.9	9.1	9.1	9.3	—					
16	"	1905						8.4	8.4	8.4	8.6	—	8.4	7.9	8.4	8.2	—
17	"	1902						8.8	8.6	8.4	8.7	—	8.3	8.4	8.6	8.7	—
18	"	1903											8.3	8.2	8.5	8.5	—
19	"	1906											8.4	8.6	8.5	8.6	—
20	"	"											8.5	8.6	8.8	8.8	—
21	"	"											8.6	8.9	8.6	8.4	—
22	"	"											8.6	8.4	8.5	8.7	—
			13 { 10 — 0 ? 3 +					13 { 12 — 0 ? 1 +					14 { 14 — 0 ? 0 +				

Sur les 13 vaches laitières 3 sont manifestement tuberculeuses lors de T¹; la 1^e (n° 1) réagit lors de T², et conserve une température absolument normale lors de T³; la 2^e (n° 2) est déjà abattue lors de T², tandis que la 3^e (n° 10) ne réagit déjà plus lors de T². La vache nouvelle n° 15 est cotée comme négative quoique sa température soit suspecte et si elle avait encore

été présente lors de T³ et si elle avait alors réagi, sa réaction lors de T² aurait pu et dû être considérée comme suspecte. Lors de T³ toutes les réactions sont négatives; il suffira d'éliminer la vache n° 1, pour que tout danger d'infection tuberculeuse ait disparu dans cette étable.

Les 9 vaches nouvelles n° 14 à 22 ont été achetées aux locaux de quarantaine.

N° 18. — Matricule n° 631.

N ^o	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 15—6—07				R.	T ² V ² du 20—6—08				R.	T ³ V ³ du 16—5—09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1900	8.2	8.2	8.6	8.8	—	8.8	8.6	8.8	8.4	—	8.3	8.2	8.5	8.6	—
2	"	1901	8.7	9.5	9.4	9.9	+										
3	"	1899	8.6	8.1	8.3	8.4	—	8.4	8.4	8.5	8.7	—	8.6	8.4	8.7	8.5	—
4	"	1900	8.6	8.2	8.4	8.5	—	8.6	8.5	8.3	8.4	—	8.5	8.6	8.8	8.6	—
5	"	1902	8.7	8.6	8.4	8.6	—	8.7	8.7	8.6	8.8	—	8.4	8.4	8.8	8.7	—
6	"	1904	8.3	9.3	9.5	0.0	+	8.4	8.5	8.8	8.7	—	8.5	8.5	8.4	8.3	—
7	"	1902	8.6	8.3	8.4	8.4	—	8.4	8.6	8.6	8.8	—	8.5	8.4	8.6	8.6	—
8	"	1905						8.7	8.4	8.6	8.6	—	8.6	8.2	8.4	8.5	—
9	"	1904						8.4	8.8	9.0	9.3	—	8.4	8.9	8.7	8.5	—
			7 { 5 — 0 ? 2 +					8 { 8 — 0 ? 0 +					8 { 8 — 0 ? 0 +				

Le résultat obtenu dans cette étable se superpose en plusieurs points à celui relevé dans l'étable précédente; seulement, par suite de l'élimination de la vache n° 2 et de la disparition complète de toute réaction chez la vache n° 6, toutes les réactions des 8 bêtes sont déjà négatives, lors de T². Il suffira également d'éliminer la vache n° 6, qui est d'ailleurs en parfait état, pour que tout danger d'infection ait disparu et que le lait présente toute garantie au point de vue de la consommation.

N° 19. — Matricule n° 632.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 15-6-07				R.	T ² V ² du 26-6-08				R.	T ³ V ³ du 27-5-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1902	8.3	8.2	8.3	8.4	—	8.6	8.6	8.6	8.8	—	8.5	8.5	8.4	8.6	—
2	»	1900	8.8	8.4	8.3	8.6	—	8.8	8.6	8.4	8.7	—	8.8	8.6	8.4	8.3	—
3	»	1903	8.3	8.1	8.3	8.9	—	8.6	8.6	8.5	8.6	—	9.1	8.4	8.6	8.4	—
4	»	1902	9.2	1.2	0.7	9.8	+	8.4	1.0	9.6	9.0	+	8.6	9.7	9.4	9.2	+
5	»	1898						8.8	8.4	8.7	8.8	—	8.5	8.5	8.7	8.5	—
			4 { 3 — 0 ? 1 +					5 { 4 — 0 ? 1 +					5 { 4 — 0 ? 1 +				

Dans cette étable, lors de T¹, une seule R + qui persiste lors de T² et T³, tout en se caractérisant par une hyperthermie de moins en moins élevée et de plus en plus fugace, mais apparaissant sensiblement toujours après le même intervalle, soit 12-18 heures après l'injection de la tuberculine. Dans nombre d'étables d'éleveurs nous avons, lors des 2^e, 3^e, etc. tuberculinations, relevé la température très tôt après l'injection, dès la 4^e h. toutes les 2 h., et très tard après la tuberculination, soit jusqu'à la 36^e heure. Exceptionnellement, des hyperthermies très hâtives ou très tardives se produisent chez les bêtes vaccinées depuis un certain temps, mais comparées à celles relevées chez des bêtes non vaccinées elles ne sont pas plus fréquentes; en d'autres mots, la disparition de la réaction positive chez les bêtes tuberculeuses, tuberculénées et vaccinées périodiquement, soit tous les ans, comme dans les étables précédentes, est réelle en soi, mais évidemment elle n'indique pas la disparition des lésions tuberculeuses. Par contre l'absence de réaction positive chez les bêtes saines et vaccinées démontre en général qu'elles sont indemnes de tuberculose; les autopsies nombreuses que nous avons pratiquées le prouvent surabondamment.

Comme la vache n° 4 est une bonne laitière en excellent état et ne présentant aucun symptôme de tuberculose, le propriétaire ne se décide pas à l'éliminer; il n'en est pas moins vrai qu'elle constitue un danger d'infection pour elle-même, pour ses voisins et éventuellement pour le lait.

N° 20. — Matricule n° 663.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ du 17-6-07				R.	T ² V ¹ du 11-5-08				R.	T ³ V ² du 10-5-09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1902	8.2	8.2	8.3	8.4	—										
2	"	1900	8.6	8.6	8.2	8.4	—										
3	"	1899	8.6	8.7	8.4	8.8	—										
4	"	1902						8.4	8.4	8.5	8.6	—					
5	"	1903						8.3	8.2	8.4	8.6	—					
6	"	1902						8.4	8.4	8.6	8.5	—					
7	"	1901											9.2	9.8	0.1	0.9	+
8	"	1905											8.7	8.6	8.5	8.7	—
9	"	1902											8.7	8.6	8.6	8.8	—
			3 { 3 — 0 ? 0 +					3 { 3 — 0 ? 0 +					3 { 2 — 0 ? 1 +				

Comme dans l'étable n° 11, aucune bête n'ayant réagi lors de T¹, la vaccination ne fut pas pratiquée; lors de T², quoique aucune réaction ne fut encore à noter, la vaccination fut également faite sur la demande du propriétaire.

A T³ la vache nouvelle n° 7 réagit, c'est une bête indigène qui fut reconnue comme cliniquement atteinte les premières semaines de son achat.

Cette étable ne figure pas non plus dans le tableau général n° 22, n'ayant pas été vaccinée en 1907.

N° 21. — Matricule n° 664.

N°	Sexe	Année de naissance	T ¹ V ¹ du 24—6—07				R.	T ² V ² du 9—5—08				R.	T ³ V ³ du 14—1—09				R.
			0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.		0 h.	12 ^e h.	15 ^e h.	18 ^e h.	
1	F.	1901	8.1	8.4	8.2	8.4	—	8.7	8.6	8.7	8.7	—					
2	"	1899	8.6	8.3	8.4	8.7	—										
3	"	"	9.2	8.5	8.6	8.4	—	8.4	8.6	8.5	8.5	—					
4	"	1901	8.5	0.4	0.6	0.8	+										
5	"	1902	8.6	8.4	8.3	8.7	—										
6	"	1904	8.6	8.6	8.5	8.4	—	8.6	8.4	8.4	8.6	—					
7	"	"						8.6	9.7	0.5	0.2	+					
8	"	1905						8.8	8.8	8.6	8.5	—					
9	"	"						8.5	8.4	8.6	8.8	—					
10	"	1903						8.4	8.8	8.4	8.4	—					
11	"	1904											8.6	8.5	8.5	8.3	—
12	"	1905											8.9	8.9	8.7	8.5	—
13	"	"											8.7	8.6	8.7	8.9	—
14	"	1904											8.7	8.6	8.8	8.6	—
15	"	1906											8.6	8.5	8.6	8.4	—
16	"	1902											8.7	8.5	8.4	8.6	—
17	"	1906											8.7	8.6	8.6	8.9	—
			6 { 5 — 0 ? 1 +					7 { 6 — 0 ? 1 +					7 { 7 — 0 ? 0 +				

T¹ : une vache tuberculeuse sur 6.

T² : 3 vaches restées indemnes, une tuberculeuse sur les 4 vaches nouvelles.

T³ : 7 laitières nouvelles indemnes, dont 5 proviennent des locaux de quarantaine et 2 ont été achetées dans la région poldérienne, relativement indemne de tuberculose.

Cette vacherie est la meilleure des 21 étables, au point de vue installation, bétail, entretien et aussi lait puisque toutes les vaches sont saines.

Comme l'indiquent les protocoles qui précèdent, parmi les 21 étables tuberculínées de mars en juin 1907 pour la première fois, 2 petites étables seulement, le n° 11 avec 2 vaches et le n° 20 avec 3 vaches, étaient indem-

nes de tuberculose; le n° 11 l'était également en 1908 et en 1909, tandis que le n° 20, encore indemne en 1908, comprenait en 1909 une nouvelle laitière qui était tuberculeuse et même cliniquement atteinte.

Pour juger de l'état tuberculeux moyen de ces étables en 1907 et de la modification y survenue en 1908 et en 1909, réunissons dans le tableau synoptique n° 22 les résultats des trois tuberculinations des 18 étables qui restent, après élimination des 3 étables n°s 9, 11 et 20 qui n'ont été vaccinées que 2 fois.

N° 22. — Tableau synoptique

N°s d'ordre	N°s matricules	T·V¹ en 1907.				T·V² en 1908.				T·V³ en 1909.			
		Total d'ani- maux.	Réactions			Total d'ani- maux.	Réactions			Total d'ani- maux.	Réactions		
			—	?	+		—	?	+		—	?	+
1	433	13	7	0	6	19	14	1	4	19	16	0	3
2	444	24	6	3	15	24	10	2	12	20	10	2	8
3	485	5	0	0	5	6	3	0	3	6	5	0	1
4	490	5	1	1	3	5	4	0	1	5	4	1	0
5	506	26	7	2	17	21	15	0	6	16	11	1	4
6	519	12	9	0	3	12	4	3	5	11	6	0	5
7	558	10	7	0	3	7	7	0	0	9	6	0	3
8	559	6	2	1	3	7	5	2	0	6	6	0	0
10	597	12	7	1	4	11	6	0	5	10	7	0	3
12	599	3	1	0	2	3	0	1	2	2	0	0	2
13	600	4	2	0	2	3	1	0	2	3	0	0	3
14	601	4	0	1	3	4	1	0	3	3	2	0	1
15	603	11	8	1	2	7	4	0	3	10	9	0	1
16	604	23	9	5	9	21	12	0	9	21	17	2	2
17	630	13	10	0	3	13	12	0	1	14	14	0	0
18	631	7	5	0	2	8	8	0	0	8	8	0	0
19	632	4	3	0	1	5	4	0	1	5	4	0	1
21	664	6	5	0	1	7	6	0	1	7	7	0	0
	Total	188	89	15	84	183	116	9	58	175	132	6	37
			47 %	8 %	45 %		63 %	5 %	32 %		75 %	4 %	21 %

Un coup d'œil jeté sur le tableau ci-dessus démontre qu'en 1907 ces 18 étables comprenaient une moyenne de 45 % de bêtes tuberculeuses (1) et qu'aucune étable n'était totalement indemne (les nos 11 et 20 n'étant pas reproduits dans ce tableau pour la raison sus-indiquée); qu'en 1908 les 3 étables nos 7, 8 et 18 ne présentent aucune réaction positive et qu'en 1909 il y a 5 étables sur 18, les nos 4, 8, 17, 18 et 21, dans lesquelles nous ne notons aucune réaction positive.

Comme modifications des réactions sur le total des bêtes de ces 18 étables, on constate que le nombre d'animaux à réaction négative s'est élevé de 89 en 1907, à 116 en 1908 et à 132 en 1909, soit de 47 % en 1907, à 63 % en 1908 et à 75 % en 1909, et qu'inversement le nombre d'animaux à réaction positive s'est abaissé de 84 en 1907, à 58 en 1908 et à 37 en 1909, soit de 45 % en 1907, à 32 % en 1908 et à 21 % en 1909. On peut départager les réactions douteuses entre les réactions positives et les réactions négatives ou les ajouter toutes aux réactions positives ou négatives; cela ne modifie pas sensiblement la diminution croissante des réactions positives et l'augmentation croissante des réactions négatives de 1907 à 1908 et à 1909.

Toutefois, l'augmentation des réactions négatives de 47 % en 1907 à 75 % en 1909 n'indique évidemment pas une augmentation correspondante en bêtes non tuberculeuses, puisque, à côté des bêtes ne réagissant pas et n'ayant pas réagi antérieurement, les 75 % de réactions négatives comprennent également les bêtes ayant réagi en 1907 ou en 1908 mais ne réagissant plus lors de la troisième tuberculinisation en 1909. Pour voir si le nombre des bêtes non tuberculeuses a réellement augmenté et celui des bêtes tuberculeuses a réellement diminué, il faut scinder les réactions négatives de 1909, comme il est fait dans le tableau n° 23, en se reportant aux protocoles des trois tuberculinations de chaque étable.

(1) Il va de soi que la tuberculose n'est pas aussi répandue dans les vacheries que pourrait le faire croire ce résultat, car nous avons avant tout offert la tuberculinisation et la vaccination aux laitiers chez lesquels l'existence de la tuberculose était notoirement connue; dès qu'on sort de ce milieu, on rencontre en plus grand nombre des étables parfois indemnes mais surtout très peu infectées.

Tableau n° 23.

N° d'ordre.	N° matricul.	Total d'animaux en 1907.	Total des R — en 1907.	Total d'animaux en 1909.	Total des R — en 1909.	N'ayant pas réagi anté- rieurement.	Ayant réagi anté- rieurement.
1	433	13	7	19	16	12	4
2	444	24	6	20	10	8	2
3	485	5	0	6	5	4	1
4	490	5	1	5	4	3	1
5	506	26	7	16	11	9	2
6	519	12	9	11	6	3	3
7	558	10	7	9	6	6	0
8	559	6	2	6	6	6	0
10	597	12	7	10	7	5	2
12	599	3	1	2	0	0	0
13	600	4	2	3	0	0	0
14	601	4	0	3	2	1	1
15	603	11	8	10	9	8	1
16	604	23	9	21	17	14	3
17	630	13	10	14	14	13	1
18	631	7	5	8	8	7	1
19	632	4	3	5	4	4	0
21	664	6	5	7	7	7	0
Total. .		188	89 47 %	175	132 75 %	110 63 %	22 12 %

Donc en 1909 sur un total de 175 bêtes, il y a réellement 110 bêtes non tuberculeuses, soit 63 %, alors qu'en 1907 sur un total de 188 sujets il y avait seulement 89 bêtes non tuberculeuses, soit 47 %; il y a donc dans ces 18 étables après 2 ans une augmentation du nombre des bêtes non tuberculeuses de 16 % sur 47 %, soit plus d'un tiers.

En ajoutant aux 37 bêtes à réaction positive en 1909 les 22 bêtes à réaction négative en 1909 mais à réaction positive en 1908 ou en 1907, on a 59 bêtes tuberculeuses sur un total de 175 sujets, soit 21 % + 12 % = 33 %, alors qu'en 1907 il était de 84 sur 188 sujets soit de 45 %, c'est à dire que le nombre d'animaux porteurs de lésions tuberculeuses a diminué de 11 % sur 45 %, soit presque d'un quart, et encore 22 sur 58 sujets tuberculeux, ou plus d'un tiers, doivent être considérés comme améliorés puisqu'ils ne réagissent plus à la tuberculine.

Cette diminution du nombre des bêtes tuberculeuses et cette augmentation des bêtes indemnes de tuberculose ont été obtenues sans pratiquer l'isolement méthodique et éventuellement sans faire bouillir le lait donné au jeune bétail; elles ne sont pas dues uniquement à la prophylaxie résultant de l'élimination plus grande des bêtes tuberculeuses et de l'achat plus notable de bêtes non tuberculeuses, comme le démontre le tableau n° 24.

Tableau 24.

Numéro d'ordre	Numéro Matriculaire	Animaux à R — en 1907 et 1908 et retuberculins en 1909				Animaux nouveaux de 1908 à R —, retuberculins en 1909				Animaux nouveaux de 1909 tuberculins pour la 1 ^{re} fois				Animaux à R + en 1907 tuber- culins pour la 3 ^e fois en 1909			
		Total d'ani- maux	Réactions			Total d'ani- maux	Réactions			Total d'ani- maux	Réactions			Total d'ani- maux	Réactions		
			—	?	+		—	?	+		—	?	+		—	?	+
1	433	5	4	0	1	5	4	0	1	5	5	5	3	0	1		
2	444	2	2	0	0	4	3	0	1	8	3	3	0	2	6	2	2
3	485					3	3	0	0	2	1	1	0	1			
4	490					2	2	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0
5	506	3	2	0	1	3	3	0	0	5	4	4	0	3	2	0	1
6	519	1	1	0	0	1	0	0	1	2	2	0	0	1	0	0	1
7	558	2	2	0	0	2	1	0	1	5	3	3	0	2			
8	559	2	2	0	0	2	2	0	0	8	5	5	0	3	1	0	0
10	597									1	0	0	1				
12	599									1	0	0	1				
13	600									1	0	0	1				
14	601					1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1
15	603	2	2	0	0	1	1	0	0	5	5	5	0	0			
16	604	1	1	0	0	7	7	0	0	6	6	6	0	0	5	1	2
17	630	6	6	0	0	2	2	0	0	5	5	5	0	0	1	1	0
18	631	5	5	0	0	2	2	0	0					1	1	0	0
19	632	3	3	0	0	1	1	0	0					1	0	0	1
21	664									7	7	7	0	0			
		32	30	0	2	36	31	0	5	62	48	0	14	4	26	13	9
		94 %	0	0	6 0,0	86 0,0	0	0	14 0,0	77 %	0	0	23 %	50 %	15 %	35 %	

En effet, à la tuberculation de 1909 :

- 1^o) les bêtes à réaction négative en 1907 et 1908, lors de la 1^{re} et de la 2^e tuberculation, réagissent seulement à raison de 6 %;
- 2^o) les bêtes nouvelles de 1908 à réaction négative, réagissent à raison de 14 %;
- 3^o) les bêtes nouvelles de 1909 réagissent à raison de 23 %;
- 4^o) les bêtes à réaction positive en 1907 ont cessé de réagir à raison de 50 %.

L'efficacité pratique de la tuberculation et de la vaccination annuelles est prouvée par les chiffres respectifs de 6 %, 14 % et 23 % de réactions positives, comme aussi par le total des 50 % de bêtes ayant cessé de réagir(1).

Le progrès indiscutable déjà réalisé en 2 ans par la tuberculation et la vaccination annuelles démontre qu'il suffit de persévérer dans cette voie pour extirper pratiquement la tuberculose bovine chez les laitiers et par conséquent pour approvisionner les villes en lait sans bacilles bovins. Les résultats nouveaux, obtenus chez les éleveurs et que nous publierons prochainement, confirment que chez eux aussi le nombre des bêtes tuberculeuses diminue dans la même proportion à la suite de ces mêmes tuberculation et vaccination annuelles.

Gand, juin 1909.

(1) Signalons que la même tuberculine injectée aux mêmes doses a été employée dans toutes les tuberculations de 1909; la différence des réactions chez ces 4 catégories d'animaux réside donc dans les animaux eux mêmes et non dans la tuberculine. On pourrait encore objecter que les animaux vaccinés, tout en étant devenus tuberculeux, ne réagissent pas à la tuberculine, mais les résultats de plus de mille autopsies démontrent que chez les animaux vaccinés ou non vaccinés, la réaction à la tuberculine apparaît ou fait défaut dans les mêmes conditions.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg;
C. Binz, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris;
L. Brieger, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres;
J. Denys, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau;
Th. R. Fraser, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin;
E. Gley, Paris; **F. Henrijean**, Liège; **J. F. Heymans**, Gand;
H. Kionka, Iéna; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres;
R. Lépine, Lyon; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne;
J. Pohl, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. Tappeiner**,
Munich.

VOLUME XIX, FASCICULE V-VI.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR.
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1909.



Table des matières des volumes antérieurs.

1905, Vol. XIV. — J. VON FUJITANI, Ueber den Einfluss verschiedener Substanzen auf die künstliche Magenverdauung, p. 1. — GIUSEPPE ASTOLFO, Ricerche intorno all'azione di alcune sostanze diuretiche sulla sintesi dell'acido ippurico, p. 39. — M. VEJUX-TYRDE and LOUIS NELSON, The Action of the active Principle of Jamaica Dogwood, p. 53. — PITINI ANDREA, Ricerche farmacologiche sugli ammino-chetoni, p. 75. — J. DE VOS et M. KOCHMANN, De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales, donné en injection intraveineuse, disparaît du sang (1 graphique), p. 81. — ALLYRE CHASSEVANT et MARCEL GARNIER, Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés), p. 93. — J. F. HEYMANS, La vaccination antituberculeuse, p. 171. — PITINI ANDREA, Influenza della sostanze emolitiche sulla glicogenesi epatica, p. 177. — G. D. SPINEANU, Recherches expérimentales sur l'action dynamique de la thermidine (4 graphiques), p. 181. — HENRI WELSCH, Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée, p. 197. — HENRI WELSCH, Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aiguë, p. 211. — TOMOTARO ISHIZAKA, Pharmakologische Wirkungen der Usninsäure, p. 267. — F. A. FODERA, Encore sur la désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 273. — GILBERTO MEI GENTILUCCI, Alcuni dati sulla tossicità della morfina e del permanganato di potassio nei conigli e nei cani, p. 289. — GILBERTO MEI GENTILUCCI, Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 303. — MAX SEIGE, Die physikalischen Verhältnisse bei der Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten (3 Figuren und 2 Kurven), p. 309. — RICHARD MATZEL, Zur Pharmakologie der atherischen Öle, p. 331. — I. FUJITANI, Beiträge zur Chemie und Pharmakologie der Ginsengwurzel (1 Tafel), p. 355. — J. F. HEYMANS, Sur la tuberculose pleurale et péritoneale du bœuf (1 planche), p. 375. — PITINI ANDREA, Influenza delle sostanze emolitiche sulle funzioni ureogenetica ed antiossica del fegato, p. 387. — MARTIN KOCHMANN, Experimentelle Lysolvergiftung, p. 401. — P. SCHÜRHOFF, Zur Pharmakologie der Jodverbindungen (1 Fig.), p. 429. — C. BACHEM, Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion (2 Kurven), p. 437. — E. GILSON, Les principes purgatifs de la Rhubarbe de Chine (1 fig.), p. 455. — L. DE BUSSCHER, Toujours sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 505.

1905, Vol. XV. — J. F. HEYMANS et M. KOCHMANN, Carl Binz (avec portrait), p. 1. — KAKOWSKI, Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz (4 Tafeln), p. 21. — N. USCHINSKY, Ueber die Einführung hypertonischer Lösungen ins Blut, p. 141. — F. A. FODERA, Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti, p. 151. — L. CAMUS et E. GLEY, Comparaison entre l'action hématolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (*Arctomys Marmota*), p. 159. — F. A. FODERA, Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 171. — HELMUTH PETERS, Ueber Jodipin-Resorption, p. 189. — EDGAR ZUNZ, Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle, p. 203. — A. JODLBAUER und H. SALVENDI, Ueber die Wirkungen von Akridin, p. 223. — GEORG JOANNOVICS, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose, p. 241. — G. HAENEN, De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique, p. 255. — A. JODLBAUER und G. BUSCK, Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln, p. 263. — H. KIONKA, Zur Kenntnis des Baldrians (1 Tafel), p. 279. — E. ROST, Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure (2 Kurven), p. 291. — M. IDE, Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes, p. 333. — C. J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG, Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare, p. 339. — R. LÉPINE et BOULUD, Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang, p. 359. — H. DRESER, Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff (1 Figur), p. 365. — ERICH HARNACK und J. LÄMBLE, Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers, p. 371. — A. HEFFTER, Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus, p. 399. — HANS MEYER, Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung, p. 419. — PIERO GIACOSA, Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio, p. 427. — H. DRESER, Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen (2 Tafeln), p. 437. — M. KOCHMANN, Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (6 Kurven), p. 443. — G. MANSFELD, Inanition und Narkose, p. 467. — A. R. CUSHNY, On the Action of Calycanthine, p. 487.

1906, Vol. XVI. — OTMAR G. KESSEL, Ueber die Wirkung von Scopolaminen mit verschiedenem optischen Verhalten, p. 1. — JULIUS KOSSA, Phlorhizin-Diabetes des Geflügels, p. 33. — L. CAMUS, Etude physiologique du sulfate d'hordénine (50 gra-

Ueber die Einwirkung des Arsens auf das Pankreas von Meerschweinchen

VON

G. HIRATA AUS JAPAN.

Der Einfluss von Medikamenten auf die Bauchspeicheldrüse ist bisher nur in beschränktem Masse Gegenstand experimenteller Untersuchung gewesen. Das ist um so merkwürdiger, als wir durch die Arbeiten MEHRING's und vor allem MINKOWSKI's wissen, dass dem Pankreas im Stoffwechsel der Kohlehydrate und, sicherlich in vielen Fällen, in der Genese des Diabetes eine wichtige Rolle zukommt. Es wäre infolgedessen von Interesse zu erfahren, ob man erstens bei Vergiftungen, die eine Zuckerausscheidung durch den Urin zur Folge haben, pathologische Veränderungen im Pankreas nachweisen könne, und zweitens ob es andererseits möglich wäre, für die Anwendung von Arzneimitteln, die aus der Praxis heraus gegen Diabetes empfohlen wurden, anatomische Unterlagen zu schaffen.

Die erste Frage ist durch die Untersuchungen von LAZARUS⁽¹⁾ in Angriff genommen worden. Dieser Autor sah nach der Verabreichung von Phloridzin und Adrenalin eine Vermehrung und Vergrößerung der Langerhans'schen Inseln auftreten. Ob diese Veränderung als eine primäre Wirkung der genannten Substanzen aufzufassen sei, oder ob sie sekundär durch eine funktionelle Ueberlastung bedingt sei, hatte der Verfasser unentschieden gelassen. Die zweite Frage aber ist mit einer einzigen Ausnahme, die später erwähnt werden wird, bisher noch nicht der Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen, soweit ich die mir zugängige Literatur einsehen konnte.

Deshalb unternahm ich es ein Arzneimittel, das heutzutage bei der

(1) LAZARUS, P.: *Experimentelle Hypertrophie der Langerhans'schen Pankreasinseln bei der Phloridzinglykosurie*. — Münch. med. Wch. 1907, S. 2222.

Behandlung des Diabetes kaum noch angewendet wird, aber früher in dem Rufe stand, die Zuckerausscheidung im Urin zu vermindern und das Allgemeinbefinden der Patienten zu heben, nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Es ist dies das Arsen, das wohl zuerst von LEUBE (1), der sich auf die experimentellen Untersuchungen SAIKOWSKY's (2) stützte, bei der Behandlung des Diabetes empfohlen worden ist. Eine ganze Reihe von Autoren konnten die günstigen Resultate LEUBE's bestätigen. Andere aber, wie KÜLZ (3), FÜRBRINGER (4), sahen von der Medikation des Arsens nicht den mindesten Erfolg. Auch nach BIMMERMANN (5) liessen sich experimentell bedingte Glykosurien durch Arsen nicht beseitigen.

Trotz oder vielleicht gerade infolge dieser widersprechenden Ansichten erschien es nicht unlohnend zu sein, die Wirkung eines alten Arzneimittels gegen die Zuckerkrankheit experimentell zu untersuchen, bei der zwar die *diätetische* Behandlung ihre glänzendsten Erfolge erzielt hat, die aber infolge der nihilistischen Auffassung von der Wirkung *chemischer* Arzneimittel in neuerer Zeit medikamentös überhaupt kaum zu beeinflussen gesucht worden ist.

Die Fragestellung, die sich für uns auf Grund dieser Ueberlegungen ergab, war daher folgende: Lassen sich durch das Arsen in der Bauchspeicheldrüse von Tieren, von der wir wissen, dass sie mit dem Kohlehydratstoffwechsel und, wenn auch vielleicht nicht immer, mit der Entstehung des Diabetes in Zusammenhang steht, Veränderungen erzeugen, die den Versuch einer therapeutischen Anwendung bei Diabetes mellitus rechtfertigen?

Zu unseren Versuchen verwandten wir Meerschweinchen. Die Tiere wurden zunächst einige Tage bei gleicher Nahrung, bestehend aus Hafer und Rüben, belassen. Dann erhielten sie täglich oder in Zwischenräumen bestimmte Mengen von Liquor Kali arsenicosi, welcher 1 % arsenige Säure enthält, subkutan injiziert. Diese Medikation wurde bis zum Tode fortgesetzt. Während des Versuches wurde durch Wägung das Körpergewicht festgestellt, um dadurch einen Anhalt für das Befinden der Tiere zu haben. Zwei andere Tiere wurden bei gleicher Nahrung als Kontrolltiere zum Versuch mit eingestellt und nach dem Tode der mit Arsen behandelten Tiere durch Zerstörung der Medulla oblongata getötet. Die Einzelheiten des Versuches sind aus den Protokollen ersichtlich:

(1) LEUBE W.: *Zur Pathologie und Therapie des Diabetes*. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1869, Bd. 5, S. 372

(2) SAIKOWSKY: *Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von Arsenik, Antimon und Phosphorpräparaten*. — Virchows Archiv 1865, Bd. 35, S. 73.

(3) und (4) KÜLZ und FÜRBRINGER zitiert nach H. NOTHNAGEL und M. J. ROSSBACH, *Handbuch der Arzneimittellehre*, Berlin 1887.

(5) BIMMERMANN: *Nederl. Tijdschrift* 1879, S. 257 zitiert nach E. HARNACK, *Lehrbuch der Arzneimittellehre*. Hamburg und Leipzig 1879.

PROTOKOLLE

Meerschweinchen N° 1 und 2.

Datum	Gewicht N° 1	Gewicht N° 2.	Arsendose	Bemerkungen
26-11-08	350 g	500 g	2 mg	
28-11-08	340	490	1 "	
30-11-08	335	505	2 "	
2-12-08	325	495	2 "	
4-12-08	313	455	keine Injektion	Beide Tiere sehen nicht mehr frisch aus.
5-12-08			2 mg	
7-12-08	260	380	keine Injektion	
8-12-08	280	420	2 mg	
10-12-08	290	440	keine Injektion	9 Uhr Vorm. : Da N° 1 sehr schwach ist, wird es getötet.
11-12-08				
12-12-08		470	3 mg	
14-12-08		448	3 "	
16-12-08		425	3 "	
18-12-08		425	3 "	
19-12-08				10 Uhr Vorm : N° 2 gestorben

Meerschweinchen N° 3.

Datum	Gewicht	Arsendose	Bemerkungen
4-1-08	495 g	2 mg	
5-1-09	460	2 "	
6-1-09	430	2 "	Krank, bleibt auf einem Platz sitzen u. reagiert wenig auf Reize. 3 Uhr Nachm. gestorben.
10-1-09	—	—	

Im Gegensatz zu diesen Tieren weisen die Kontrollen in der Zeit vom 26.11.08 bis 29.12.08 eine Zunahme des Körpergewichts von ungefähr 50 g auf.

Die Sektion der Tiere ergab im wesentlichen immer das gleiche. Wenn Unterschiede vorhanden waren, so handelte es sich nur um quantitative Differenzen. Die mit Arsen behandelten Tiere zeigten geringe Grade von fettiger Entartung der Leber, der Nieren und des

Herzmuskels. In der Magenschleimhaut und den oberen Teilen des Dünndarms waren Blutungen grösseren oder kleineren Umfanges zu konstatieren. Was das Pankreas im besonderen angeht, so zeigte dieses makroskopisch kaum irgendwelche Veränderungen. Es schien bei den Arsentieren vielleicht etwas röter zu sein als bei den Kontrollen. Es fanden sich wohl auch ab und zu kleine Blutungen an der Oberfläche, die aber eher auf die Todesart als auf die Arsenwirkung zurückzuführen waren. Sonst waren Farbe, Konsistenz und Aussehen der Drüse nicht wesentlich gegenüber der Norm verändert. Ob das Organ vergrössert oder verkleinert war, liess sich bei der eigentümlichen Gestaltung des Meerschweinchenpankreas schwer entscheiden. Auffällige Abweichungen von dem normalen Verhalten in dieser Beziehung waren jedenfalls nicht zu konstatieren. Um so grössere Aufmerksamkeit verwandten wir infolge dieses geringen und unsicheren pathologischen Befundes auf die mikroskopische Untersuchung des Organs. Entweder unmittelbar nach dem Tode oder, wenn das Tier in der Nacht gestorben war, früh morgens wurde die Sektion gemacht und das Pankreas zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet. Stücke aus dem Kopf, dem Schwanz und dem Körper des Organs wurden in die verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten gelegt. Zur Fixierung gebrauchten wir Alcohol absolutus, Sublimat⁽¹⁾, 8 % Formalinlösung und Flemming'sche Lösung. Die in Sublimat fixierten Stücke wurden nach 24 stündigem Aufenthalt auf 24 Stunden in 50 % Alkohol gebracht, dem einige Tropfen Jodtinktur zugefügt wurden, und dies so oft wiederholt, bis der Alkohol nicht mehr entfärbt wurde. Darauf wurden die Organstücke in 60, 70, 90, 96 % Alkohol nacheinander übertragen und schliesslich in absoluten Alkohol gebracht. Nach mehrmaligem Wechsel desselben wurde vorsichtig vom Rande her Chloroform zufließen gelassen und in der gewöhnlichen Weise allmählich der Alkohol durch Chloroform ersetzt, bis die Organstückchen sich in reinem Chloroform befanden und in diesem zu Boden gesunken waren, ein Beweis für die vollkommene Durchtränkung desselben mit Chloroform. Dann wurde Paraffin vom Schmelzpunkt 45° in kleinen Stücken zugefügt. Allmählich wurden die Organstücke in reines weiches Paraffin, in ein Gemisch von weichem und hartem Paraffin übertragen und schliesslich mit reinem hartem Paraffin, Schmelzpunkt 52°, imprägniert und in kleinen Papierschiffchen eingebettet. Die Behandlung der nach den anderen Methoden fixierten Organstücke geschah in analoger Weise. Die Fixierung in Formalin betrug 8-12 Stunden, in Flemming'scher Lösung 8 Tage, in Alcohol absolutus bei mehrmaligem Wechsel 1, höchstens 1 1/2 Stunden. Die in Formalin und Flemming'scher Lösung fixierten Stücke wurden 12 bezw.

(1) Sublimat 15,0 ; Natr. chlorat 2,5 g. Aq. dest. 250,0, Acid. acet. glac. 120,0

24 Stunden gewässert (fliessendes Wasser) und dann wie die in Sublimat fixierten Parteen gehärtet und eingebettet. Die Stücke wurden nun in Serienschritte von durchschnittlich 10 μ zerlegt. Um Strukturverhältnisse und pathologische Veränderungen besser erkennen zu können, wurden auch feinere Schnitte von 2,5-5 μ angefertigt.

Die Färbung der in Alkohol und Sublimat fixierten Stücke geschah mit Hämatoxylin Delafield und Eosin, die in Flemming'scher Lösung fixierten Parteen wurden mit Safranin, bezw. mit Hämatoxylin-Heidenhain gefärbt. Als Gegenfärbung zum Safranin wandten wir in manchen Fällen Lichtgrün an. Zur Färbung der elastischen Fasern bedienten wir uns bei den in absolutem Alkohol fixierten Stücken der Orzeinmethode(1).

Bei der Untersuchung der Präparate wandten wir unser Hauptaugenmerk den Langerhans'schen Inseln zu. Es zeigte sich dabei die für uns überraschende Tatsache, dass in jedem einzelnen Schnitt, der von den mit Arsen behandelten Tieren herstammte, sowohl die Zahl wie die Grösse dieser Gebilde erheblich höher war als bei den Tieren, welche zur Kontrolle gedient hatten. In den folgenden Tabellen sind diese Wahrnehmungen in übersichtlicher Weise zusammengestellt :

TABELLE I.

I. Dicke verschiedener Inseln in μ bei Meerschweinchen N^o 1 Pankreaskörper.

1.	110 μ	Durchschnitt 90,1 μ	6.	40 μ	Durchschnitt 90,1 μ
2.	130		7.	110	
3.	130		8.	190	
4.	50		9.	60	
5.	90				

II. Zahl der Inseln in *einem* Gesichtsfeld (2) Meerschweinchen N^o 1 Pankreaskörper.

Präparat 1.	Schnittnummer	Zahl der Inseln.	
	1.	11	
	2.	9	
	3.	14	Durchschnittszahl :
	4.	14	12,5
	5.	10	
	6.	17	

(1) Alkohol 70 % / 420,0; Orcein 3,0; Acid. hydrochlor. 7,0, 1/2-3/4 Stunde; darauf Entfärbung mit 90 % Alkohol 1-2 Minuten.

(2) Die Zählung wurde mit Oc. N^o 2 und Objekt. A (Zeiss), Vergrösserung 52 vorgenommen.

Präparat 2.	Schnittnummer	Zahl der Inseln.	
	1.	15	
	2.	16	
	3.	13	Durchschnittszahl :
	4.	11	12,0
	5.	14	
	6.	13	
Präparat 3.	1.	12	
	2.	8	
	3.	7	Durchschnittszahl :
	4.	8	8,7
	5.	9	
	6.	8	
Präparat 4.	1.	15	
	2.	10	
	3.	9	Durchschnittszahl :
	4.	11	10,7
	5.	9	
	6.	10	
Präparat 5.	1.	10	
	2.	11	
	3.	10	Durchschnittszahl :
	4.	12	10,20
	5.	9	
	6.	10	
Präparat 6.	1.	13	
	2.	12	
	3.	11	Durchschnittszahl :
	4.	9	10,80
	5.	10	
	6.	10	

Durchschnittszahl der Inseln in allen Präparaten : 10,8

TABELLE II.

I. Dicke der Inseln in μ bei Meerschweinchen N^o 2.

A. Pankreaskopf.

a.	1.	60 μ	Durchschnitt 105 μ	c.	1.	165 μ	Mittel 114 μ
	2.	165			2.	60	
	3.	80			3.	105	
	4.	120			4.	120	
b.	1.	110	Mittel 93,3 μ		5.	120	Gesamtmittel : 104,1 μ
	2.	70					
	3.	100					

B. Pankreaskörper.

<i>a.</i>	1.	80 μ		3.	120 μ	
	2.	120		4.	180	
	3.	105		5.	120	
	4.	90		<i>c.</i>	1.	165
	5.	105			2.	135
<i>b.</i>	1.	135		Gesamtmittel : 125,3 μ		
	2.	75				

C. Pankreasschwanz.

<i>a.</i>	1.	170 μ		7.	145 μ	
	2.	180		8.	140	
	3.	120		9.	160	
	4.	120		10.	140	
	5.	145		11.	105	
	6.	225		12.	225	

II. Zahl der Inseln in einem Gesichtsfeld.
A. Pankreaskopf.

Präparat 1.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	19	Mittel 19,37
	2	19	
	3	21	
	4	20	
	5	19	
	6	19	
	7	18	
	8	20	
Präparat 2.	1	19	Mittel 14,62
	2	16	
	3	17	
	4	16	
	5	15	
	6	13	
	7	11	
	8	10	
Präparat 3.	1	12	Mittel 9,87
	2	10	
	3	10	
	4	9	
	5	8	
	6	9	
	7	11	
	8	10	

Präparat 4.	Schnittnummer	Zahl der Inseln.	
	1	11	
	2	9	
	3	8	
	4	10	Mittel 12,37
	5	13	
	6	15	
	7	17	
	8	16	

Präparat 5.	Schnittnummer	Zahl der Inseln.	
	1	13	
	2	12	
	3	10	
	4	8	Mittel 8,87
	5	9	
	6	6	
	7	7	
	8	6	

Gesamtmittel : 13,02

B. Körper.

Präparat 1.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	8	
	2	10	
	3	14	Mittel 13,16
	4	16	
	5	15	
	6	16	

Präparat 2.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	9	
	2	10	
	3	10	Mittel 8,83
	4	9	
	5	6	
	6	9	

Präparat 3.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	19	
	2	17	
	3	20	Mittel 19,33
	4	18	
	5	20	
	6	22	

Präparat 4.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	13	
	2	15	
	3	20	Mittel 18,33
	4	24	
	5	20	
	6	18	

Präparat 5	Schnittnummer	Zahl der Inseln.	
	1	17	
	2	16	
	3	14	
	4	13	Mittel 13,66
	5	12	
	6	10	
	Gesamtmittel : 14,66		

C. Schwanz des Pankreas Zahl der Inseln in je 2 Gesichtsfeldern.

Präparat 1.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	24	
	2	27	
	3	27	
	4	25	Mittel 12,81
	5	26	
	6	32	
	7	26	
	8	18	

Präparat 2.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	33	
	2	30	
	3	31	
	4	26	Mittel 14,81
	5	28	
	6	29	
	7	30	
	8	30	

Präparat 3.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	28	
	2	22	
	3	25	
	4	20	Mittel 10,75
	5	20	
	6	18	
	7	20	
	8	19	

Präparat 4.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	20	
	2	26	
	3	30	
	4	30	Mittel 13,31
	5	29	
	6	27	
	7	26	
	8	25	

Präparat 5.	Schnittnummer	Zahl der Inseln	
	1	21	
	2	22	
	3	25	
	4	27	
	5	24	Mittel 13,06
	6	28	
	7	32	
	8	30	
Gesamtmittel : 12,95			

TABELLE III.

I. Dicke der Inseln in μ bei Meerschweinchen No 3.

A. Pankreaskopf.			B. Pankreaskörper.		
1	80 μ		1	180 μ	
2	40		2	70	
3	240		3	40	
4	200		4	90	
6	40		5	40	
6	40		6	50	
7	80	Durchschnitt 108 μ	7	120	Durchschnitt 91,1 μ
8	70		8	60	
9	160		9	70	
10	150		10	80	
11	60		11	80	
12	140		12	220	
C. Pankreasschwanz.					
1	110 μ		7	140 μ	
2	250		8	200	
3	240		9	300	
4	240	Durchschnitt 171,66 μ	10	240	Durchschnitt 171,66 μ
5	170		11	60	
6	60		12	50	

II. Zahl der Inseln in einem Gesichtsfeld.

A. Pankreaskopf.					
a.	1	7 μ	b.	1	7 μ
	2	12		2	10
	3	10		3	13
	4	16		4	13
	5	9		5	13
	6	8		6	15
	7	7		7	14
	8	7		8	13
Im Mittel 9,5			Im Mittel 12,25 μ		

<i>c.</i>	1	11 μ		<i>d.</i>	1	12 μ	
	2	12			2	21	
	3	10			3	25	
	4	11	Im Mittel 10,87 μ		4	26	Im Mittel 17,5 μ
	5	14			5	20	
	6	11			6	13	
	7	10			7	12	
	8	8			8	11	

<i>e.</i>	1	19 μ	
	2	18	
	3	16	
	4	17	Im Mittel 15,25 μ
	5	16	
	6	12	
	7	14	
	8	10	

Gesamtmittel 13,07

Pankreaskörper.

<i>a.</i>	1	12 μ		<i>c.</i>	1	14 μ	
	2	11			2	12	
	3	15			3	12	
	4	10	Mittel 10,87 μ		4	8	Mittel 9,71 μ
	5	11			5	7	
	6	9			6	7	
	7	8			7	9	
	8	11			8	8	
<i>b.</i>	1	10 μ		<i>d.</i>	1	6 μ	
	2	12			2	6	
	3	12			3	5	
	4	10	Mittel 9,5 μ		4	5	Mittel 5,0 μ
	5	10			5	4	
	6	8			6	4	
	7	7			7	5	
	8	7			8	5	

<i>e.</i>	1	6 μ	
	2	6	
	3	5	
	4	8	Mittel 6,62 μ
	5	7	
	6	7	
	7	6	
	8	8	

Gesamtmittel 8,34

Pankreasschwanz.

Zahl der Inseln in je 2 Gesichtsfeldern.

a.	1	20 μ	Mittel 9,43 in einem Gesichtsfeld	c.	1	13 μ	Mittel 4,87 μ
	2	19			2	11	
	3	17			3	12	
	4	21			4	10	
	5	18			5	9	
	6	24			6	7	
	7	20			7	8	
	8	12			8	8	
b.	1	14 μ	Mittel 8,13	d.	1	5 μ	Mittel 5,75 μ
	2	16			2	7	
	3	15			3	9	
	4	18			4	12	
	5	16			5	15	
	6	17			6	14	
	7	18			7	15	
	8	16			8	15	
				e.			
		1	7 μ	Mittel 4,93 μ			
		2	11				
		3	8				
		4	7				
		5	10				
		6	12				
		7	12				
		8	12				
Gesamtmittel 6,62.							

TABELLE IV.

I. Dicke der Inseln in μ bei Meerschweinchen No 4, einem Normaltier.

A. Kopf des Pankreas.		B. Körper.	
1	40 μ	1	60 μ
2	80	2	50
3	30	3	40
4	30	4	30
5	50	5	40
6	50	6	40
7	70	7	50
8	60	8	50
9	60	C. Schwanz.	
10	60		
11	60	1	80 μ
12	40	2	70
		3	80
		4	400
		5	60

Zahl der Inseln in einem Gesichtsfeld.

A. Kopf.

Nummer der Schnitte	Zahl in einem Gesichtsfeld	
<i>a.</i> 1	0	
2	0	
3	2	
4	4	
5	3	
6	3	
7	3	
8	4	Durchschnitt 2,7
9	5	
10	5	
11	6	
12	3	
13	1	
14	1	
15	1	
<i>b.</i> 1	3 μ	
2	3	
3	5	
4	1	
5	3	
6	1	
7	4	
8	1	Durchschnitt 3,66
9	3	
10	6	
11	6	
12	7	
13	0	
14	6	
15	6	
<i>c.</i> 1	0 μ	
2	0	
3	0	
4	0	
5	5	
6	4	
7	8	
8	6	Durchschnitt 2,93
9	3	
10	6	
11	2	
12	3	
13	3	
14	4	
15	0	

Nummer der Schnitte

Zahl in einem Gesichtsfeld

<i>d.</i>	1	2	μ	
	2	6		
	3	5		
	4	5		
	5	4		
	6	9		
	7	5		
	8	6		Durchschnitt 4,00
	9	4		
	10	4		
	11	2		
	12	2		
	13	2		
	14	2		
	15	2		
<i>e.</i>	1	4		
	2	6		
	3	4		
	4	5		
	5	4		
	6	4		
	7	8		
	8	4		Durchschnitt 4,06
	9	5		
	10	4		
	11	4		
	12	4		
	13	3		
	14	1		
	15	1		

Gesamtmittel 3,47

Pankreaskörper

<i>a.</i>	1	6	
	2	8	
	3	1	
	4	4	
	5	10	
	6	7	
	7	6	
	8	5	
	9	6	Durchschnitt 4,5
	10	7	
	11	4	
	12	3	
	13	2	
	14	1	
	15	1	
	16	1	

Nummer der Schnitte	Zahl in einem Gesichtsfeld	
<i>b.</i> 1	6	
2	8	
3	5	
4	6	
5	5	
6	4	
7	10	
8	6	
9	4	Mittel 5,05
10	4	
11	4	
12	6	
13	5	
14	4	
15	3	
16	4	
17	2	
<i>c.</i> 1	2	
2	1	
3	0	
4	2	
5	1	
6	1	
7	1	
8	0	
9	1	Mittel 1,41
10	2	
11	3	
12	1	
13	3	
14	2	
15	1	
16	2	
17	1	
<i>d.</i> 1	1	
2	1	
3	0	
4	1	
5	0	
6	1	Mittel 0,6
7	1	
8	0	
9	1	
10	0	
Gesamtmittel 2,80		

C. Pankreasschwanz.

Nummer der Schnitte		Zahl in einem Gesichtsfeld	
a.	1	6	Durchschnitt 6,1
	2	4	
	3	6	
	4	4	
	5	2	
	6	10	
	7	8	
	8	4	
	9	11	
	10	6	
b.	1	15	Mittel 5,8
	2	8	
	3	6	
	4	5	
	5	3	
	6	3	
	7	5	
	8	5	
	9	4	
	10	4	
c.	1	9	Mittel 5,8
	2	5	
	3	5	
	4	4	
	5	3	
	6	5	
	7	7	
	8	8	
	9	7	
	10	5	
d.	1	6	Mittel 5,1
	2	7	
	3	9	
	4	9	
	5	7	
	6	5	
	7	2	
	8	2	
	9	2	
	10	2	
e.	1	7	Mittel 4,8
	2	7	
	3	7	
	4	12	
	5	5	
	6	6	
	7	2	
	8	2	
	9	0	
	10	0	
		Gesamtmittel 5,52	

Andere Veränderungen der Drüsenacini und der Langerhans'schen Inseln liessen sich nicht feststellen. Insbesondere waren degenerative Prozesse oder Wucherungen des Bindegewebes nirgends zu konstatieren. Alle Zellkerne waren deutlich sichtbar, die Zahl der Nucleoli nicht verändert, das Protoplasma der Zellen sowohl der Acini wie der Langerhans'schen Inseln gut färbbar und ohne sonstige pathologische Veränderungen. Nur die kleinen Gefässe erwiesen sich als stark gefüllt und besonders die Kapillaren der Langerhans'schen Inseln zeigten diese Erscheinung. Die Vermehrung der Inseln an Zahl und Umfang ist so auffällig, dass sie nicht bezweifelt werden kann und ist vor allem sicher kein zufälliger Befund, da sie bei den Kontrolltieren fehlt und bei den mit Arsen behandelten Tieren in allen Teilen des Pankreas beobachtet werden konnte.

Es versteht sich von selbst, dass neben den grossen Inseln auch kleinere Inseln zu beobachten waren, ja es kam sogar vor, dass manche Inseln erst bei der Untersuchung mit Hülfe der Immersion als solche erkannt wurden. In manchen Fällen konnte man auch zweifelhaft sein, ob das fragliche Gebilde überhaupt eine Insel sei oder ob es sich nicht um einen schräg getroffenen Ausführungsgang handelte, der mit einer kleinen Insel eine grosse Aehnlichkeit besitzt. Die Entscheidung gerade dieser Frage war aber immer relativ leicht, da wir, wie wir auseinandergesetzt haben, Serienschnitte angefertigt hatten, die uns bei der Verfolgung der fraglichen Gebilde im nächsten Schnitt Aufklärung verschafften.

Aus den Tabellen ergibt sich, dass die Langerhans'schen Inseln an Dicke bei den mit Arsen behandelten Tieren erheblich zugenommen hatten. Es ist daher selbstverständlich, dass dieselbe Insel auf mehr

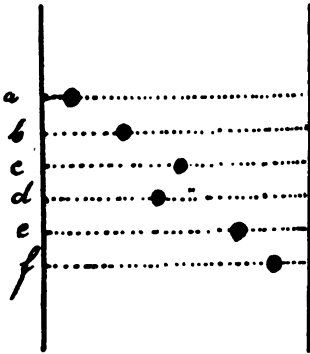


Fig. 1.

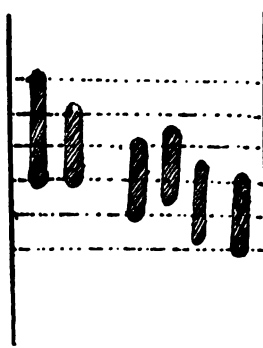


Fig. 2.

Schnitten sichtbar ist, als sie es vorher in nicht vergrössertem Zustande gewesen wäre; und durch diese Zunahme des Umfangs konnte eine Vermehrung der Inseln vorgetäuscht werden, ohne dass es sich in der Tat um eine solche handelte. Dass dieser Fall in Wirklichkeit möglich

sein könnte, lässt sich aus der folgenden Skizze entnehmen. In Fig. 1 sei das Pankreas schematisch mit einzelnen Inseln gezeichnet. Wenn man nun durch das Pankreas Schnitte legt, so würde bei *a, b, c, d, e, f* je eine Insel getroffen werden. Angenommen nun, dass die Inseln sich vergrößern, so würden durch einen Schnitt *c* jetzt sechs Inseln zu gleicher Zeit getroffen werden, und in dem Gesichtsfeld des mikroskopischen Präparates in diese Höhe würde dadurch eine erhebliche Zunahme der Langerhans'schen Inseln vorgetäuscht werden können, obwohl doch in Wirklichkeit keine Vermehrung eingetreten ist.

Wenn neben der Vergrößerung der Inseln aber eine tatsächliche Vermehrung stattfinden würde, so müsste die Zahl der in einem Gesichtsfelde erscheinenden Inseln eine enorm hohe werden und bei weitem die Volumenzunahme der Inseln überschreiten. Das ist aber, wie unsere Uebersichtstabelle zeigt, nicht der Fall; und schon aus diesem Grunde ist die Annahme, dass die Zahl der Inseln sich wirklich vermehrt hätte, wenig wahrscheinlich. Dazu kommt noch, dass die mikroskopischen

ÜBERSICHTSTABELLE

Meersch.	Pankreaskopt		Pankreaskörper		Pankreasschwanz	
	Grösse in μ	Zahl d. Inseln	Grösse in μ	Zahl d. Inseln	Grösse in μ	Zahl d. Inseln
N ^o 1			90.1	10.80		
2	104.1	13.02	125.3	14.66	156.0	12.95
3	108.0	13.07	91.1	8.34	171.6	6.62
4	52.5	3.47	45.0	2.89	138.0	5.52

Präparate keinen Anhalt dafür bieten, dass Inseln neu gebildet worden wären. Obwohl wir eifrig danach fahndeten, Bilder zu finden, welche für eine Neubildung von Inseln sprachen, haben wir doch derartige Dinge in den pathologischen Präparaten nicht in höherem Masse feststellen können, als bei den Kontrollen.

Die Frage nach der Möglichkeit einer Neubildung von Langerhans'schen Inseln im Pankreas erwachsener Tiere scheint nach neueren Untersuchungen (KYRLE⁽¹⁾, WEICHELBAUM⁽²⁾ und andere) in positivem Sinne gelöst zu sein. Wir hatten gehofft, bei den mit Arsen behandelten

(1) KYRLE J. *Ueber die Regenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. Eine experim. pathol. Studie.* — Arch. f. mikrosk. Anat. 1908 Bd. 72, S. 141.

(2) WEICHELBAUM A.: *Ueber die Regeneration der Langerhans'schen Inseln im menschlichen Pankreas.* — Sitzungsber. d. K. Akademie der Wissenschaften, Wien 1908.

Tieren Präparate herstellen zu können, die zeigen würden, auf welche Weise die Inseln bei erwachsenen Tieren entstünden. Die Ansichten über die Genese der Inseln sind ausserordentlich verschieden. Die einen (KYRLE, WEICHSELBAUM) sind der Meinung, dass die Inseln aus den Zellen der Ausführungsgänge entstehen. KARAKASCHEFF⁽¹⁾ glaubt, dass die Inseln sich allmählich und wenigstens teilweise in Drüsenacini umwandeln. MARCHAND⁽²⁾ betont andererseits, dass auch das Umgekehrte, Umwandlung der Drüsenzellen in Langerhans'sche Inseln möglich sei, und HERXHEIMER⁽³⁾ glaubt, dass dieser Vorgang das häufigere Verhalten wäre. In neuester Zeit ist von POCHON⁽⁴⁾ auch die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Inseln Blutgefässdrüsen wären.

Auf Grund unserer mikroskopischen Untersuchungen möchten wir uns weder für die eine, noch für die andere Ansicht mit Sicherheit entscheiden. Wir müssen aber betonen, dass wir am zahlreichsten Bilder gesehen haben, welche mit den von WEICHSELBAUM veröffentlichten übereinstimmen und die für eine Entstehung der Langerhans'schen Inseln aus dem Epithel der Ausführungsgänge sprechen. Uebergangsbilder aus Drüsenzellen in Inseln haben wir nur selten konstatiert, und bei genauerer Untersuchung der Serienschnitte zeigte es sich, dass dieses zufällig entstandene Bilder waren; denn man konnte alsbald auf dem nächsten Serienschnitt bemerken, dass die Langerhans'schen Inseln immer von einer feinen bindegewebigen Kapsel umschlossen waren.

Es entsteht weiter die Frage, auf welche Weise die Vergrößerung der Inseln zu stande gekommen ist, die wir konstatieren konnten. Mitosen haben wir in Uebereinstimmung mit KYRLE und WEICHSELBAUM, wenn auch selten und sehr spärlich, feststellen können. Der Umfang der Zellen selbst, sowohl der Randzellen, wie der zentralen Zellen, war nicht vergrößert, die Zahl dagegen aber erheblich vermehrt. Wir glauben infolgedessen, trotz der spärlich wahrgenommenen Zellteilungsfiguren, dass die Vergrößerung der Inseln durch die gewöhnliche Zellteilung bedingt sei.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass wir in dem Arsen ein Mittel besitzen, welches bei Meerschweinchen eine Vergrößerung der

(1) KARAKASCHEFF, K. W.: *Ueber das Verhalten der Langerhans'schen Inseln des Pankreas beim Diabetes mellitus*. — Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 82, p. 60.

DERSELBE: *Neuere Beiträge zum Verhalten der Langerhans'schen Inseln bei Diabetes mellitus und zu ihrer Entwicklung*. — ibid. 1906. Bd. 87, S. 312.

(2) MARCHAND: *Nachtrag zur Arbeit von Karakascheff*. s. d.

(3) HERXHEIMER: *Ueber Pankreascirrhose (bei Diabetes)*. — Virchows Arch. 1906. Bd. 183, S. 228.

(4) POCHON: *Beiträge zur Kenntnis der Langerhans'schen Inseln des Pankreas*. — Arch. f. wissenschaftl. und praktische Tierheilkunde 1908. Bd. 34, S. 581.

Langerhans'schen Inseln des Pankreas hervorzurufen im stande ist. Da die Tiere, wie uns gelegentlich angestellte Untersuchungen zeigten, keinen Zucker ausschieden, so kann man nicht, wie bei den Versuchen von LAZARUS⁽¹⁾ der Ansicht sein, dass die Langerhans'schen Inseln durch eine Art von Arbeitshypertrophie sich vergrößert hätten. Wir sind vielmehr der Ansicht, dass das Arsen ebenso wie für andere Organe (Knochenmark) auch für die Langerhans'schen Inseln einen spezifischen Zellreiz darstellt. Es wäre auf Grund dieser Auffassung der therapeutische Versuch, bestimmte Fälle von Diabetes mit Arsen zu behandeln, vielleicht nicht aussichtslos, vorausgesetzt natürlich, dass die moderne Ansicht, das Pankreas und die Langerhans'schen Inseln im besonderen spielen im Haushalt der Kohlehydrate und bei der Genese gewisser Fälle von Diabetes mellitus eine entscheidene Rolle, ihre Berechtigung behält.

An dieser Stelle möge erwähnt sein, dass einige Autoren zum Teil auch durch andere Arzneimittel ähnliche Veränderungen der Langerhans'schen Inseln hervorrufen konnten. So sah LEWASCHEW⁽²⁾ nach Pilokarpin-injektionen eine Zunahme der Inseln und eine gleichzeitige Verkleinerung der Zellen eintreten. CARNOT und AMET⁽³⁾ haben auf kleine Gaben von Phosphor und auch von Arsenik eine Vergrößerung der Langerhans'schen Inseln gesehen. Leider haben die beiden französischen Untersucher diese Frage mit wenigen Sätzen in ihrer Veröffentlichung abgetan: « que certaines intoxications faibles, notamment par le phosphore et l'arsenic, ont donné naissance à une hyperplasie considérable des îlots. Cette hyperplasie déterminée par de faibles doses, fait suivant une loi bien connue de pathologie générale, place à la dégénérescence, lorsqu'il s'agit de doses plus considérables ». Auch bei chronischem Alkoholismus mit Leberzirrhose⁽⁴⁾, sowie bei Intoxikationen mit Morphin und Diphtherietoxin sind von den genannten Forschern ähnliche Beobachtungen gemacht worden.

Am Schluss unserer Untersuchungen sei das Ergebnis derselben in folgende Sätze zusammengefasst:

1/ Beim Meerschweinchen vermag das Arsen eine Vergrößerung der Langerhans'schen Inseln hervorzurufen.

(1) LAZARUS P.: l. c.

(2) LEWASCHEW P. W.: *Ueber eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warmblütiger Tiere bei starker Absonderungsthätigkeit der Drüse.* — Arch. f. mikroskopische Anat. 1886. Bd. 26, S. 453.

(3) CARNOT P. und AMET P.: *De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète.* — Compt. rend. de la soc. de Biologie 1905. Bd. 57, S. 359.

(4) CARNOT P. und AMET P.: *De l'hypertrophie des îlots de Langerhans dans les hépatites alcooliques.* — Compt. rend. de la soc. de Biologie 1906. Bd. 58, S. 115.

2/ Die Vergrößerung der Inseln ist durch eine Zunahme der Inselzellen bedingt, die sich höchstwahrscheinlich durch mitotische Zellteilung vermehren.

3/ Das Drüsenparenchym erleidet dabei sowohl makroskopisch wie mikroskopisch keine Schädigung.

4/ Bei gewissen Fällen von Pankreasdiabetes könnte man sich vielleicht einen Erfolg von einer Arsenmedikation versprechen.

5/ Es wäre höchst erwünscht, wenn diese Versuche an einem grösseren Tiermateriale und auch an anderen Tieren als an Meerschweinchen wiederholt würden.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung des Herrn Privatdozenten Dr. Kochmann ausgeführt. Ich möchte nicht verfehlen, auch Herrn Geheimrat H. Schulz, für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse, für seine Ratschläge und die Erlaubnis, in seinem Institut zu arbeiten, den verbindlichsten Dank auszusprechen.

Greifswald, im April 1909.



Contribution à l'étude de l'anaphylaxie,

PAR

LE DOCTEUR R. BRUYNOGHE,

Attaché au service de Santé et de l'Hygiène.

INTRODUCTION.

Les albuminoïdes peu offensifs pour l'organisme normal, tels que les sérums, les extraits d'organes, peuvent devenir toxiques pour l'organisme hypersensible. La preuve en est donnée par trois formes d'hypersensibilité bien connues.

1^o Le phénomène de Théobald-Smith.

2^o Le phénomène d'Arthus.

3^o La maladie sérique humaine.

Dans le phénomène de Théobald-Smith une seule injection de sérum suffit pour hypersensibiliser l'animal et faire éclater chez lui à la seconde injection des troubles anaphylactiques plus ou moins marqués. Parfois ces manifestations se réduisent à un état de malaise, joint à un certain degré de parésie et d'asphyxie, d'autres fois les troubles moteurs et respiratoires deviennent plus graves et l'animal peut succomber à l'asphyxie.

Le phénomène d'Arthus au contraire se produit à la suite d'injections espacées et répétées : à mesure que les injections se répètent, la résorption des produits injectés se fait de plus en plus lentement. Il se forme une tumeur œdémateuse qui, sous l'influence de nouvelles injections, s'ouvre et laisse écouler de la sérosité (suppuration aseptique). Ultérieurement ce foyer nécrotique s'étend et l'animal meurt de cachexie.

Enfin dans la maladie sérique la première injection, qui peut déterminer déjà des accidents : éruptions, fièvre, courbature, céphalagie, douleurs articulaires et musculaires; rend toujours l'organisme plus sensible pour une seconde injection de sérum.

HISTORIQUE.

Nous nous sommes efforcés de réunir le plus grand nombre de publications touchant directement ou indirectement à la question de l'anaphylaxie. Quoique cette question soit encore fort récente et que les premières publications à ce sujet ne datent que de quelques années, il est probable cependant que l'on trouvera des lacunes dans cette notice historique; car, dans ces dernières années, l'hypersensibilité a été très étudiée et de nombreux travaux ont été publiés dans les revues et les périodiques les plus variés.

Vue la concomitance de toutes ces publications, nous regrettons qu'il n'est pas aisé de donner à cette note bibliographique un classement bien méthodique.

Pour donner plus de clarté à notre exposé, nous avons réuni dans un premier chapitre tout ce qui a trait à la question de l'anaphylaxie en général et dans un second chapitre nous résumons les différentes théories sur le mécanisme de l'hypersensibilité.

CHAPITRE I.

C'est à RICHET (1) que l'on doit la première synthèse des phénomènes d'hypersensibilité, d'anaphylaxie comme il les a dénommés par opposition à prophylaxie ou immunité. Ce savant en étudiant la toxicité de certains extraits comme la mytilo-congestine et l'actino-congestine constata le premier que les animaux d'expérience, une dizaine de jours après une première injection de ces extraits devenaient hypersensibles à une seconde et que les phénomènes d'intoxication, se montrant à la seconde injection, n'étaient nullement dus à une accumulation des produits toxiques, mais à une vraie anaphylaxie.

Voici comment Richet en est arrivé à démontrer le phénomène de

(1) P. PORTIER et CH. RICHET : *De l'action anaphylactique de certains venins*. Bulletin soc. de biol. 1902, p. 170-172. Trav. du laboratoire physiologie 1902. — CHARLES RICHET : *Des poisons contenus dans les tentacules des actinies, congestine et thalassine*. Bull. soc. de biol. 1903, p. 246-248. — *De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison*. Archiv. di Fisiologia, I, 1904, p. 129-142. — *Des effets prophylactiques de la thalassine et anaphylactiques de la congestine dans le virus des actinies*. Bull. soc. biol. 1904. — *De l'action de la congestine dans le virus, des effets anaphylactiques*. Bull. soc. biol. 1905. — *De l'anaphylaxie après injection de congestine chez le chien*. Bull. soc. biol. 1905. — *De l'anaphylaxie après injections d'apomorphine*. Bull. soc. biol. 1907. — *Mesure de l'anaphylaxie par la dose émetisante*. Bull. soc. biol. 1907. — *De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxie par la mytilo-congestine en particulier*. Ann. Inst. Part. Juillet 1907. — *De l'anaphylaxie et des toxogénines*. Ann. Inst. Past. Juin 1908. — *Note sur l'anaphylaxie : Des propriétés différentes dissociables par la chaleur d'une substance toxique*. Soc. de biol., 7 nov. 1908.

l'hypersensibilité. Dans une première série d'expériences, il détermine chez le chien la dose toxique ou la dose émétisante de ces extraits; dans la seconde série il prouve clairement que les animaux ayant reçu une injection préparatoire d'une de ces substances, présentent déjà des troubles graves à la suite de la réinjection d'une fraction de la dose mortelle ou de la dose émétisante. Donc ces animaux sont vraiment hypersensibles.

Les symptômes sont d'autant plus intenses que la dose fournie à la réinjection est plus élevée. Richet mesure le degré d'anaphylaxie des animaux en comparant la dose d'extrait qu'il faut administrer à la seconde injection soit pour faire mourir l'animal, soit pour obtenir l'état nauséux et les vomissements, aux doses qu'il faut injecter aux animaux normaux pour obtenir les mêmes manifestations.

En outre le phénomène de l'hypersensibilité est toujours plus marqué quand, à la réinjection, on administre la même substance que celle qui a servi à sensibiliser l'animal; en d'autres mots, la spécificité du phénomène observé par Richet n'est pas absolue, mais seulement relative et les animaux sensibilisés avec la mytilo-congestine réagissent également à la suite d'une injection d'actino-congestine, mais ces symptômes sont moins intenses que ceux obtenus après une réinjection de mytilo-congestine.

Enfin les troubles anaphylactiques dépendent également du moment de la seconde injection. L'hypersensibilité ne se manifeste pas immédiatement après l'injection préparatoire ou sensibilisatrice; pour l'actino- et la mytilo-congestine il s'écoule environ 6 à 8 jours avant qu'elle ne s'établisse; le degré d'anaphylaxie d'abord fort peu marqué, augmente ensuite pour atteindre son maximum d'intensité vers le 30^e jour; à partir de ce moment l'hypersensibilité diminue pour disparaître quasi totalement vers le 50^e jour. A ce moment, d'après Richet, l'anaphylaxie fait place à la prophylaxie ou immunité.

Par l'influence de la chaleur, c'est à dire par la thermostabilité variable, Richet est parvenu à dissocier dans ces extraits, différentes propriétés. La propriété toxique est rapidement altérée par la chaleur: Il suffit de chauffer durant 3 minutes à 80° la mytilo- ou l'actino-congestine pour leur enlever presque toute action toxique directe, c'est à dire éprouvée chez l'animal non sensibilisé. La propriété anaphylactisante qui n'est quasi pas altérée par le chauffage à 80°, est détruite par une T° de 103° durant quelques minutes, en d'autres termes il faut chauffer ces extraits à 103 pour leur enlever leur propriété sensibilisante et les rendre inaptes à produire dans l'organisme injecté de la toxogénine (voir explic. chap. suivant). Enfin quant à l'effet ou propriété apotoxique la température n'y exerce aucune influence et l'extrait, chauffé à 103°, injecté à un animal anaphylactisé, reste apte à faire déclancher les troubles anaphylactiques ou apotoxiques.

Antérieurement aux recherches de Richet, quelques auteurs avaient remarqué, sans comprendre le phénomène toutefois, que des animaux après l'injection de certains produits, plutôt que de devenir plus résistants plutôt que de s'immuniser, devenaient plus sensibles.

KNORR (1) notamment avait remarqué, que les cobayes, après l'injection de toxine tétanique, plutôt que de gagner en immunité, devenaient souvent plus sensibles.

BEHRING et KITASHIMA (2) avaient également observé cette sensibilité croissante des cobayes aux injections de cette toxine.

RICHEL (3), avant ses publications sur l'anaphylaxie, avait remarqué également certains phénomènes analogues chez des chiens injectés avec du sérum d'anguille.

TCHISTOVITCH (4) fit la même constatation que Richet.

Les travaux de Richet servaient de bases à des recherches analogues avec d'autres substances.

WOLF (5), expérimentant avec du sérum, des extraits d'organes et de microbes, obtenait une vraie hypersensibilité chez les animaux préparés : ses expériences prouvent qu'il ne s'agit pas dans le phénomène, désigné par Richet sous le nom d'anaphylaxie, d'une diminution de résistance puisque les animaux sensibilisés présentent une résistance tout à fait normale pour toutes les autres substances anaphylactisantes. D'après ce savant l'hypersensibilité est donc un phénomène spécifique. En outre il affirme que les animaux anaphylactisés, qui ont présenté à la réinjection des troubles anaphylactiques graves, gardent leur hypersensibilité et qu'ils succombent à une nouvelle injection.

ROSENEAU et ANDERSON (6), sans entrer dans les discussions sur le mécanisme de l'anaphylaxie, ont exposé dans leurs publications des faits très intéressants.

(1) KNORR : *Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus*. Marburg, 1905.

(2) BEHRING u. KITASHIMA : *Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit*. Berlin, klin. Wochenschr. 1901.

(3) RICHEL et HERICOURT : *Des effets lointains des injections de sérum d'anguille*. Bull. soc. biol. 29 janv. 1898.

(4) TCHISTOVITCH : *Études sur l'immunisation contre le sérum d'anguilles*. Ann. Inst. Past. 1899.

(5) WOLF : *Untersuchungen über einige Immunitätsfragen*. Berliner klin. Wochenschr. 1904, 42-44.

(6) ROSENEAU et ANDERSON : *A study of the cause of sudden death following the injection of horse-serum*. Hygienic-Laboratory. Bull. n° 29, 1906, Washington. — *The specific nature of anaphylaxis*. Journ. of infect. Diseases T. IV, n° 4, 1907. — *Studies upon hypersusceptibility and Immunity*. U. S. Public Health and Marine Hospit. Bulletin n° 36. Avril 1907. — *Further studies upon anaphylaxis*. Journ. of med. Res. 1908, S. 37.

D'après leurs expériences de petites quantités de sérum $1/250^e$ à $1/1.000.000^e$ suffisent pour hypersensibiliser le cobaye; les petites doses sous ce point de vue sont plus favorables que les doses massives; l'addition de toxine diphtérique au sérum injecté, sans être indispensable, rend l'hypersensibilité plus manifeste. Pour la dose de sérum habituellement injectée lors de l'injection sensibilisante c'est à dire $1/100$ à $1/400$ (contrôle des sérums antidiphtériques), il faut environ 10 à 12 jours pour hypersensibiliser les cobayes. Cette période, désignée sous le nom de période préanaphylactique, est plus longue quand, lors de l'injection préparatoire, les cobayes reçoivent une quantité plus considérable de sérum.

Habituellement les injections préparatoires se font dans le tissu conjonctif sous-cutané; Roseneau et Anderson faisaient fréquemment la première injection dans le péritoine, mais il ne faut pas en conclure qu'il faut choisir une de ces deux voies pour anaphylactiser les animaux; les mêmes auteurs ont parfaitement réussi à sensibiliser des cobayes par des injections directes dans le cœur, et par des instillations dans le sac conjonctival, même en nourrissant des cobayes avec de la viande de cheval, ils ont obtenu de l'hypersensibilité chez ces animaux. Dans ces derniers cas l'anaphylaxie est toujours peu marquée et la seconde injection, pour obtenir des troubles anaphylactiques bien marqués, doit se faire pour ces cas non dans le péritoine mais directement dans le cœur ($1/2$ ctm³).

CLINTOCK et RING (1) ont également observé de l'hypersensibilité chez les cobayes nourris avec de la viande de cheval; dans leurs expériences l'anaphylaxie était également peu manifeste.

Remarquons ici, que, d'après les observations de BESREDKA (2), les injections directes dans le cerveau ne sensibilisent pas.

Roseneau et Anderson considèrent l'hypersensibilité comme un phénomène spécifique, c'est à dire que les cobayes hypersensibles ne présentent des symptômes anaphylactiques qu'après la réinjection du sérum qui a servi à sensibiliser: se basant sur cette spécificité et sur le fait que des traces de sérum suffisent pour sensibiliser, ces auteurs croient qu'il y a lieu d'espérer que ce phénomène saurait rendre des services dans la médecine légale et cela au même titre que le phénomène de la précipitation et de la déviation du complément. D'après leur dernière publication cette spécificité ne serait pas aussi complète qu'ils ne l'avaient décrite dans leurs premiers ouvrages.

(1) T. MC CLINTOCK et WALTER E. RING: *The oral administration of antitoxins for prevention of diphtheria tetanus and possibly sepsis, with some observations on the influence of certain drugs in preventing digestion and promoting absorption from the alimentary canal.* Journ. of inf. Dis. T. III, 30 oct. 1906

(2) BESREDKA et EDNA STEINHARDT: *Du mécanisme de l'antianaphylaxie.* Annales Inst. Past. 1907.

Les injections massives de sérum faites pendant la période préanaphylactique immunisent les animaux, sans qu'on puisse découvrir ni dans leur sérum ni dans leurs organes la substance immunisante les préservant lors de la réinjection contre les phénomènes anaphylactiques. Les mêmes constatations ont été faites par BESREDKA (1), OTTO (2), GAY et SOUTHARD (3), et LEWIS (4). L'hypersensibilité peut se transmettre aux jeunes par la mère ; cette transmission ne se fait pas par la lactation. VAUGHAN (5), BESREDKA, LEWIS, GAY et SOUTHARD ont également signalé cette transmissibilité.

Les travaux de BESREDKA (6) et de BESREDKA et STEINHARDT (7) sont sans contredit les plus importants de toutes les publications parues sur cette question.

Leurs recherches sur la toxicité des sérums établissent que les animaux anaphylactisés se montrent inégalement sensibles vis-à-vis des sérums provenant d'origine différente. Ainsi d'après leurs expériences les cobayes sensibilisés subissant une injection massive de sérum d'origine russe, présentaient des troubles plus graves et plus fréquents que ceux recevant une injection massive de sérum français.

Pour les mêmes sérums l'hypersensibilité est en raison inverse des doses injectées : Ainsi un sérum dont il faut injecter $1/16$ de ctm³ sous la dure mère d'un animal hypersensible pour provoquer les troubles anaphylactiques est moins toxique qu'un sérum dont $1/100$ de ctm³ suffit par exemple pour amener les mêmes troubles.

(1) BESREDKA : *Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval*. C. R. soc. de biol. 12 oct. 1907.

(2) OTTO : *Zur Frage der Serum Ueberempfindlichkeit*. Münch. mediz. Wochenschr. n° 34. 1907.

(3) FR. GAY et EL. SOUTHARD : *On serum anaphylaxis in the guinea Pig*. Journ. of medic. Researches. T. XVI, mai 1907.

(4) LEWIS : *The induced susceptibility of the guinea Pig to the toxic action of the blood serum of the horse*. Journ. of experim. med

(5) VAUGHAN et SYBIL MAY WHEELER : *The Effects of eggwhite and its split products on animals. A study of susceptibility and Immunity*. Journal of infect. Diseases, 15 juin 1907.

(6) BESREDKA et EDNA STEINHARDT : *De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval*. Ann. Inst. Past. Février 1907.

(7) BESREDKA : *Toxicité des sérums thérapeutiques, sa variabilité et son dosage*. Ann. Inst. Past. Octobre 1907. Note préliminaire C. R. Soc. de biol. 16 mars 1907.

(8) BESREDKA et STEINHARDT : *Du mécanisme de l'antianaphylaxie*. Ann. Inst. Past. Mai 1907.

(9) BESREDKA : *Comment empêcher l'anaphylaxie*. C. R. Soc. biol. 15 juin 1907. — *Comment peut-on combattre l'anaphylaxie*. Ann. Inst. Past. 25 déc. 1907. — *Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval*. C. R. soc. biol. 12 oct. 1907. Ann. Inst. Past. 1908. — *Difficultés d'hypersensibiliser passivement*. C. R. soc. biol. Oct. 1907.

La toxicité variable des sérums paraît liée d'abord à son lieu d'origine et ensuite à son âge.

Quant au lieu d'origine il faut noter, outre l'influence de la race des chevaux qui servent à la fabrication du sérum, l'influence des conditions de nutrition et de vie de ces chevaux.

Quant à l'âge, tout sérum frais est généralement fort toxique; cette toxicité est notablement diminuée au bout de quelques semaines; dans la suite les variations sont peu marquées.

Pour doser cette toxicité, Besredka réinjecte des cobayes hypersensibles avec le sérum à examiner à ce point de vue; cette réinjection doit se faire sous la dure mère: cette voie présente sur la voie péritonéale l'avantage, que de petites doses même suffisent pour produire quasi toujours les troubles anaphylactiques.

Un $\frac{1}{4}$ de ctm^3 , même d'un sérum très peu toxique suffit toujours pour faire apparaître les phénomènes bien connus de l'anaphylaxie; pour les sérums toxiques des fractions de cette dose produisent ces manifestations. Quoique l'identité de cette toxicité pour les cobayes et de la toxicité pour l'homme ne soit pas démontrée, Besredka opine qu'il faut considérer tout sérum provoquant les manifestations anaphylactiques à la dose de $\frac{1}{16^e}$ à $\frac{1}{20^e}$ de ctm^3 injectée sous la dure mère, comme hypertoxique, et le proscrire de l'usage thérapeutique.

Il est possible de combattre ces symptômes anaphylactiques: c'est ainsi que les injections intra-péritonéales ou subdurales faites pendant la période préanaphylactique immunisent les cobayes contre les injections consécutives. Pendant la période anaphylactique, l'injection de faibles doses de sérum dans le péritoine, mais surtout dans le cerveau confère également de l'immunisation. L'immunité, d'après Besredka, se conserve au moins durant trois mois.

L'animal en narcose peut en pleine période anaphylactique subir des injections massives de sérum. Le sommeil narcotique empêche la perturbation nerveuse du choc anaphylactique et l'animal se réveille immunisé.

Remarque. — Les injections massives faites dans les 24 premières heures qui suivent la sensibilisation n'immunisent pas.

Les sérums peuvent subir certaines modifications qui atténuent plus ou moins leur toxicité. Disons d'abord que toutes les tentatives pour diminuer cette toxicité comme la coagulation avec la liqueur de gram; le contact avec l'éther, le charbon animal, etc. ont totalement échoué.

Seule l'influence de T^0 élevées permet de modifier la toxicité: ainsi

un sérum chauffé tous les jours à 56° durant une heure, perd rapidement une partie de son pouvoir toxique, le chauffage à 100° enlève toute toxicité.

Le pouvoir vaccinant, diminuant quasi proportionnellement à la perte de toxicité, ne disparaît cependant jamais tout à fait : ainsi un animal sensibilisé injecté avec une dose massive de sérum chauffé à 100° ne présente aucun symptôme anaphylactique.

Si on lui fait une nouvelle injection massive, mais cette fois de sérum non chauffé, soit le lendemain ou le surlendemain de la première injection massive l'animal se montre hypersensible. Au contraire, si cette injection massive se fait 5 à 6 jours après l'administration du sérum chauffé, l'animal ne présente plus de troubles; tout au plus l'épreuve intracérébrale provoque une légère toux anaphylactique.

Quant à l'influence du chauffage sur l'action sensibilisante du sérum; elle est absolument nulle et les sérums chauffés à 100° hypersensibilisent tout aussi bien que les sérums ordinaires.

Remarque. — Signalons en passant la différence au point de vue de l'influence de la T° entre les extraits de Richet et les sérums. Dans les expériences de Richet la propriété sensibilisante est thermolabile tandis que la propriété apotoxique est résistante aux températures. Pour les sérums, c'est l'inverse, la propriété toxique est détruite par le chauffage à 100°, tandis que la propriété anaphylactisante résiste à cette température.

OTTO (1) désigna le phénomène de l'hypersensibilité sous le nom de phénomène de Théobald-Smith afin de le délimiter nettement du phénomène d'Arthus. Il sensibilisait les cobayes par l'injection d'une dose minime de sérum seul, soit de sérum additionné d'une petite quantité de toxine diphtérique (contrôle des sérums). Les animaux préparés avec le mélange de sérum et de toxine présentaient après la réinjection des troubles plus manifestes et plus graves que ceux préparés avec du sérum seul.

OTTO explique cette différence par l'hypothèse, que les cellules de l'organisme sous l'influence de l'action de cette trace de toxine diphtérique soit toxines, soit toxones, subissent mieux l'action sensibilisante de la trace de sérum.

D'après les résultats de ce savant, le phénomène de l'anaphylaxie se constate presque chez tous les cobayes qui ont subi une injection sensibilisante; environ la moitié de ces animaux succombaient aux troubles

(1) OTTO : *Das Theobald-Smithsche Phänomen der Serum-Ueberempfindlichkeit*. « Leuthold's Gedenkschrift, T. I ». — *Zur Frage der Serum-Ueberempfindlichkeit*. Münch. mediz. Wochenschrift, n° 34, 1909.

anaphylactiques, tandis que les autres se remettaient plus ou moins rapidement. ROSENEAU et ANDERSON (1) trouvent dans leurs expériences une mortalité plus élevée encore; tandis que BESREDKA et STEINHARDT (2) indiquent un pourcentage de mortalité et de morbidité moins élevé. 25 0/0 de mortalité, 25 0/0 de morbidité.

REMLINGER (3) trouva une mortalité très réduite et il en conclut que l'on a exagéré l'importance et la fréquence des phénomènes de l'hypersensibilité.

Les animaux ayant résisté au choc anaphylactique sont, comme Otto l'a signalé le premier, immunisés et ils ne succombent pas à une nouvelle injection : (contra Wolf).

Cependant cette immunité, d'après Otto, n'est que transitoire et au bout d'un temps plus ou moins long les animaux redeviennent hypersensibles : il en résulte que l'immunité ne serait pas une simple désensibilisation, un retour à l'état normal comme Besredka le pense. (Voir plus loin).

En effet, quoique il fut possible à Besredka de resensibiliser ces animaux immunisés, il faut cependant admettre, d'après les expériences d'Otto, que cette resensibilisation des animaux immunisés ne se fait pas avec la même rapidité que la sensibilisation des animaux neufs : un mois environ après l'immunisation, quand les animaux immunisés sont, d'après Otto, sur le point de devenir hypersensibles sans injection sensibilisante, la resensibilisation des animaux immunisés se fait aussi facilement et aussi rapidement que l'hypersensibilisation des animaux ordinaires.

Enfin la possibilité de l'existence simultanée, chez le même animal, d'hypersensibilité et d'immunité, état que VON PIRQUET (4) désigne sous le nom d'Allergie, prouve que la désensibilisation ou la neutralisation de l'immunisation, n'est pas aussi complète, que ne le pense Besredka et n'est pas un retour à l'état normal.

L'existence de l'état d'Allergie, signalée dans les observations de Behring (Die paradoxe Reaktion), de Richet, est nettement prouvée par les expériences d'Otto. En effet quand il injecte à un animal neuf du sérum d'un animal en voie d'hypersensibilisation, différents cas peuvent se présenter.

1^o Les animaux neufs injectés avec du sérum de l'animal en voie d'hypersensibilisation, ne présentent le lendemain de cette injection

(1) ROSENEAU et ANDERSON : *A study of the cause of sudden death following the injection of Horse serum*. Hygienic laboratory bull. avril 1906. Washington.

(2) BESREDKA et STEINHARDT : V. plus haut.

(3) REMLINGER : *Absence d'anaphylaxie au cours des injections sous-cutanées du virus rabique et du sérum antirabique*. C. R. Soc. de Biol., 25 nov. 1906 — *Contribution à l'étude du phénomène d'anaphylaxie*. C. R. Soc. de Biol. 12 janv. 1907.

(4) VON PIRQUET : *Allergie*. Münch. Mediz. Woch. n^o 30, 1906

aucun symptôme, quand on leur injecte une dose massive de sérum. Ce cas se présente quand l'animal, qui donne le sérum à injecter à l'animal neuf, n'a subi son injection sensibilisante que depuis peu de jours (1 à 3), et ne présente donc pas de l'hypersensibilité.

2^o Quand le sérum que l'on injecte aux cobayes neufs provient de cobayes sensibilisés depuis quelques jours (5 à 6 jours), le résultat en est autre. Les cobayes neufs ainsi injectés se montrent le lendemain de cette injection, hypersensibles alors que l'animal qui fournit le sérum injecté, n'est pas encore hypersensible.

3^o Quand le sérum que l'on injecte aux cobayes neufs provient d'un animal manifestement hypersensible, il confère à coup sûr l'hypersensibilité passive.

D'après Otto, contrairement à d'autres observations (BESREDKA (1), LEWIS (2), WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE (3)) l'anaphylaxie passive serait facile à obtenir et 1/2 ctm³ de sérum d'un animal hypersensible ne manquerait généralement pas d'anaphylactiser les cobayes neufs.

Quant à la durée de cette anaphylaxie passive, elle paraît également longue, peut-être est elle moins durable que l'anaphylaxie active. Il est bien possible que cette question est plus complexe qu'on ne le croit : en effet, il est probable que de l'anaphylaxie active vient s'ajouter à cette anaphylaxie passive. D'après Besredka et Lewis le sérum du cobaye hypersensible renferme encore assez de sérum de cheval, pour sensibiliser activement un animal neuf et dans ce cas il est tout à fait évident que de l'anaphylaxie active doit se joindre à l'anaphylaxie transmise directement par le sérum. La durée de l'hypersensibilité est très longue (contra Remlinger); d'après Roseneau et Anderson, elle existe encore un an après l'injection sensibilisante.

Les trois périodes décrites par Otto (voir page 401 et 402) se présentent dans toute hypersensibilisation. La première et la troisième existent toujours très manifestement; la deuxième n'est surtout marquée que quand la dose sensibilisante est notable; car dans ce cas, d'après les observations de Roseneau et Anderson, d'Otto et de GAY et SOUTHARD (4), l'anaphylaxie s'établit tout de même et l'apparente immunité qui existe dans le premier mois qui suit l'injection, n'est que passagère et représente

(1) BESREDKA : *Difficultés d'hypersensibiliser passivement*. C. R. Soc. biol. 12 octobre 1907.

(2) PAUL A. LEWIS : *The Induced susceptibility of the guinea-pig to the toxic action of the blood serum of the horse*.

(3) WEILL-HALLÉ et H. LEMAIRE : *Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique passive chez le lapin et le cobaye*. C. R. Soc. Biol. 21 déc. 1907.

(4) FR. GAY et EL. SOUTHARD : *On serum anaphylaxis in the guinea Pig*. Journ of medic. Res. mai 1907.

en somme la seconde période de l'expérience d'Otto. Au contraire, quand la dose sensibilisante est très minime, l'élimination du sérum est si rapide que cette seconde période ne se laisse qu'à peine percevoir.

Gay et Southard ont noté également que les doses massives initiales ne confèrent qu'une immunité passagère et que les animaux ayant reçu ces doses deviennent également hypersensibles. L'injection de sérum d'animaux hypersensibles à des animaux neufs donne de l'anaphylaxie passive; cependant il faut remarquer que leurs expériences ne furent pas tout à fait décisives, puisque l'épreuve des animaux ainsi préparés ne se faisait chez eux que quinze jours après l'hypersensibilisation passive.

On peut déjà certainement douter ici s'il s'agit d'une anaphylaxie passive ou d'une hypersensibilité active.

Quant aux lésions anatomo-pathologiques observées chez les cobayes succombant au choc anaphylactique, il en est une qui se retrouve presque toujours, c'est l'hyperémie de certains organes, spécialement de l'estomac; il n'est pas rare de trouver des taches hémorragiques sur cet organe.

D'après DEWAELE (1), les sérums soumis à la dialyse ne perdent rien ni de leurs propriétés anaphylactisantes, ni de leurs propriétés toxiques. Les différents albuminoïdes séparés d'après la méthode d'Hofmeister se montrent toxiques : les pseudo-globulines sont les plus toxiques, les albumines ou les sérines paraissent les moins offensives. Ces résultats sont d'accord avec les recherches de CABANES (2).

Les substances albuminoïdes comme telles ne sont nullement offensives aux doses injectées, mais ces propriétés prennent naissance dans l'organisme au dépens de ces substances qui subissent certaines modifications encore peu connues; aussi le contenu péritonéal d'un animal présentant les symptômes anaphylactiques, provoque, quand on l'injecte à un animal neuf, les mêmes manifestations morbides.

Enfin d'après les résultats de PICK et JAMANOUCI (3) pour obtenir les troubles anaphylactiques, il ne faudrait pas injecter du sérum hétérogène. C'est ainsi que ces auteurs ont observé de l'anaphylaxie chez des lapins, rendus hypersensibles par de l'injection de sérum de cheval, en leur injectant dans la veine, 15 jours après la sensibilisation, du sérum d'un lapin qui avait subi antérieurement des injections de sérum de cheval. Même le phénomène se présente chez les lapins hypersensibilisés par l'injection de sérum d'un lapin traité antérieurement par du sérum de

(2) DEWAELE : *Contribution à l'étude de l'anaphylaxie*. Bulletin de l'Acad. royale de Médecine, 1907.

(3) E. CABANES : *Recherches au sujet de la toxicité des sérums hétérogènes*. C. R. Soc. de Biol. 4 mai 1907.

(1) PICK et JAMANOUCI : *Studien über Anaphylaxie*. Wiener klin. Wochenschrift, n° 44, 1908.

cheval, subissant trois semaines après cette sensibilisation une injection intraveineuse du même sérum que celui qui a servi à sensibiliser.

Les phénomènes d'hypersensibilité ont été observés par AXAMIT (1) à la suite de l'injection d'une espèce de levure : dès le sixième jour, l'animal se montrait hypersensible, il ne s'agissait pas d'agressine contenue dans l'exsudat péritoneal, puisque ce dernier n'influencait ni la leucocythose ni la phagocythose.

BAIL (2), VON PIRQUET et SCHICK (3) ont observé que les cobayes, après une première injection tuberculeuse, deviennent au bout d'un petit temps hypersensible pour une nouvelle injection tuberculeuse. BAIL voit dans cette susceptibilité nouvelle une application de la théorie sur les agressines. La première injection amène la production d'agressines et une nouvelle infection devient rapidement mortelle parce qu'elle n'a pas à lutter contre les résistances normales de l'organisme. VON PIRQUET et SCHICK n'admettent point cette explication et ils considèrent l'hypersensibilité non pas comme le résultat d'agressines sécrétées par les microbes de la première injection, mais comme la conséquence de la production dans l'organisme injecté d'un anticorps.

KRAUS et DÖRR (4) obtinrent des résultats analogues avec les vibrions cholériques et les bacilles de la dysenterie.

Ils hypersensibilisaient par une injection sous-cutanée d'une émulsion de culture; l'hypersensibilité très manifeste au bout de 20 à 25 jours était spécifique. La seconde injection se faisait dans la veine. Leurs résultats permettent d'établir une analogie parfaite entre l'anaphylaxie obtenue avec des microbes et l'hypersensibilité au sérum. Ils admettent chez les microbes, outre les toxines, d'autres antigènes capables d'amener la production de « spezifische anaphylaktische Reaktionskörper ».

WOLF (5), dans ses expériences sur l'anaphylaxie, se servait avec autant de succès des extraits d'organes et de microbes que de sérums. BATTELLI (6) obtenait de l'anaphylaxie avec des extraits de globules de sang.

Les recherches de ROSENEAU et ANDERSON (7) menaient aux mêmes

(1) OSK. AXAMIT : *Ueber Empfindlichkeitserscheinungen nach Hefe Injectionen*. Arch. f. Hyg. T. LXII.

(2) BAIL : *Der akute Tod von Meerschweinchen an Tuberculose*. Wiener klin. Wochenschrift, n° 1905.

(3) C. FR. VON PIRQUET und SCHICK : *Zur Frage des Aggressins*. Wiener klin. Wochenschrift, 1905.

(4) KRAUS u. DÖRR : *Ueber Anaphylaxie*. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Berlin, 11-13 Juni 1908. Deutsche med. Wochenschrift n° 45, Juni 1908.

(5) WOLF : *Untersuchungen über einige Immunitätsfragen*. Berlin. klin. Wochenschrift, 1904, n° 42-44.

(6) BATTELLI : *L'anaphylaxie vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés*. Bulletin soc. de Biol., 1905.

(7) ROSENEAU et ANDERSON : *Studies upon hypersusceptibility and immunity*. Hygienic laborat. Bulletin n° 36, 1907.

résultats. Les extraits des colibacilles, des levures, des bacilles du foin, du charbon, de la tuberculose, de la fièvre typhoïde étaient parfaitement aptes à produire de l'hypersensibilité.

L'ostréo-congestine préparée d'après la méthode de Richet, dans les recherches de LASSABIÈRE (1), se montrait dépourvue de propriétés anaphylactisantes.

KRAUS, DOUR et SOHMA (2) ont trouvé que l'extrait du cristallin oculaire provoque une hypersensibilité bien nette mais dépourvue de spécificité et les animaux, ainsi hypersensibilisés réagissent avec l'extrait du cristallin de n'importe quel animal. Ce fait est en connexion intime avec l'observation d'UHLENHUTH (3). La précipitine obtenue en traitant un animal par des injections d'extraits du cristallin est absolument dépourvue de spécificité : elle précipite indifféremment les extraits du cristallin des animaux les plus variés, et ce qui est à remarquer aussi, cette précipitine est sans action sur le sérum, même sur le sérum de l'animal qui a fourni le cristallin pour les injections dans le but de la production de la précipitine.

VAUGHAN et WHEELER (4), en faisant bouillir du blanc d'œuf dans de l'alcool absolu sodé (2 % de soude), obtenaient un produit, soluble dans l'alcool et l'eau et toxique, et un produit insoluble et inoffensif mais capable d'hypersensibiliser les animaux vis-à-vis du blanc d'œuf. Le produit toxique était dépourvu de propriétés anaphylactisantes.

NICOLLE et ABT (5) en traitant d'après le procédé de Vaughan du sérum de cheval, de l'ovoalbumine, des colibacilles obtinrent des résultats assez semblables à ceux de Vaughan et Wheeler. Le bacille de la tuberculose fournissait par ce procédé une fraction soluble peu toxique et hypersensibilisante vis-à-vis de la tuberculine et une fraction encore moins toxique, insoluble et très hypersensibilisante vis-à-vis de la tuberculine et d'elle-même. D'après cette dernière expérience, la séparation par le procédé à l'alcool sodé en fraction toxique non antigène et portion inoffensive et antigène, n'est pas aussi complète que l'admettent Vaughan et Wheeler.

(1) LASSABIÈRE : *Étude expérimentale sur l'ostréo-congestine, substance extraite des huitres*. C. R. Soc. biol., 25 mai 1907.

(2) KRAUS, DOUR et SOHMA : *Ueber Anaphylaxie hervorgerufen durch Organ Extrakte*. Wien. klin. Woch. n° 30, 1908.

(3) UHLENHUTH : *Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eisweisarten mit Hilfe spezifischer Sera*. Kock-Festschrift. Jena 1903.

(4) V. C. VAUGHAN et SYBIL MAY WHEELER : *The effects of eggwhite and its split products on animals, a study of susceptibility and immunity*. Journal of Inf. Dis. 15 juin 1907.

(5) NICOLLE et ABT : *Une conception générale des anticorps et de leurs effets*. Annales Inst. Past. 25 févr. 1908.

Phénomène d'Arthus.

Les manifestations se présentant chez les animaux subissant des injections répétées et espacées, ont été décrites par ARTHUS et BRETON (1). Le sérum au bout de quelques injections se résorbe de plus en plus lentement, il se forme une tumeur œdemateuse qui sous l'influence de nouvelles injections, s'ouvre et laisse écouler de la sérosité presque transparente (suppuration aseptique). Ce foyer nécrotique s'étend et l'animal succombe à la cachexie.

LEBLANC (2), en injectant à des lapins des pseudoglobulines dans le but d'obtenir des précipitines à spécificité très limitée, a observé des phénomènes analogues.

NICOLLE et ABT (3) ont trouvé, chez les cobayes présentant le phénomène d'Arthus, des substances déviant le complément. Ils considèrent cet anticorps comme une lysine (voir chap. suivant). Cet anticorps, facile à mettre en évidence par la réaction de BORDET-GENGOU (4), n'est pas absolument spécifique : il dévie également l'alexine, avec moins d'intensité il est vrai, en présence d'un autre sérum que celui qui a servi à hypersensibiliser l'animal.

Maladie sérique.

VON PIRQUET et SCHICK (5) se sont distingués par leurs travaux sur la maladie sérique. D'après leurs observations une première injection ne produit que rarement des troubles sériques; si elles se présentent c'est toujours 8 à 10 jours après l'injection, en somme après la durée nécessaire pour la production des anticorps; au contraire si les injections de sérum se répètent les réactions sériques deviennent plus fréquentes et apparaissent plus rapidement. Ces savants distinguent pour ces cas deux espèces de réactions :

1° La réaction immédiate, c'est-à-dire qui se présente dans les premières heures qui suivent cette seconde injection.

(1) ARTHUS et BRETON : *Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour le sérum*. Bull. soc. biol. 1903.

(2) LEBLANC : *Contribution à l'étude de l'immunité acquise : la cellule*. 1901.

(3) NICOLLE et ABT : *Une conception générale des anticorps*. Annales Inst. Past. 25 févr. 1907.

(4) GENGOU : *Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoïdes*. Annales Inst. Past. 1902.

(5) VON PIRQUET et SCHICK : *Die Serumkrankheit* Wien, 1905 — *Zur Frage des Aggressins* Wien, Klin. Woch. 1905. — *Ist die vakzinale Frühreaktion spezifisch*. Wien, klin. Woch. nov. 1906. — *Ueberempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion* Münch. med. Woch. n° 2, 1906. — *Allergie*. Münch. med. Woch. n° 30, 1906.

2^o La réaction accélérée, se présentant dans les premiers jours qui suivent cette injection.

Ces auteurs estiment que la réaction de KOCH pour la tuberculine, est un phénomène analogue aux réactions sériques : Le sujet tuberculeux réagit plus vite qu'un sujet normal parce qu'il est tuberculeux, c'est-à-dire que par cette infection il a introduit dans son organisme l'antigène nécessaire pour l'élaboration de l'anticorps de l'hypersensibilité. La vaccinelle, habituellement désignée sous le nom de fausse vaccine est, d'après leur théorie, à considérer comme une réaction accélérée.

Nous donnerons dans le chapitre suivant l'explication de la raison pour laquelle on obtient tantôt une réaction accélérée, tantôt une réaction immédiate.

J. R. CURRIE (1) prétend qu'après deux injections de sérum le Rash n'est pas plus fréquent et n'apparaît pas plus rapidement qu'après une injection. Au contraire trois injections favorisent la fréquence du Rash.

La statistique de E. W. GOODALL (2) est très intéressante à ce point de vue : sur 90 malades subissant deux administrations de sérum antidiphtérique :

9	présentaient une réaction immédiate,
22	» une réaction accélérée,
8	» les deux réactions.

Donc presque la moitié des malades présentaient de la réaction. La réaction accélérée se présente plus souvent que la réaction immédiate ; le motif en est facile à saisir, c'est parce que presque toujours, au cours du traitement de la diphtérie, les deux injections se suivent de près et sont très rarement espacées par le laps de temps nécessaire à l'élaboration de l'anticorps nécessaire pour produire l'état d'hypersensibilité. Comme on le verra dans le chapitre suivant, il faut 8 à 10 jours pour que l'hypersensibilité soit manifeste.

D'après PARK et THRONE (3), les antitoxines diphtériques purifiées telles qu'elles sont fournies dans les sérums, préparés d'après les procédés de Gibson (globulines), donnent plus rarement des réactions sériques que les sérums ordinaires.

(1) J. R. CURRIE : *On the supersensitizations of Persons suffering from Diphtheria by repeated injection of horse-serum*, Journ. of Hyg. 25 fevr. 1907.

(2) E. W. GOODALL : *On the supersensitization of Persons by horse-serum*, Journ. of Hyg. Juillet 1907.

(3) WILLIAM H. PARK et BINFORD THRONE : *The results of the use of refined Diphtheria antitoxins Gibson's « Globulin preparation » in the treatment of Diphtheria*, Americ. journ. of medic. sc. Nov. 1906.

Nous donnons ici une statistique de ces auteurs :

50 enfants traités avec sérum ordinaire.	50 enfants traités avec Gibson's globulines.
36 éruptions 35 sympt. génér.	23 éruptions + fugaces 7 sympt. génér.
Donc 72 % urticaires 70 % sympt. gén.	46 % urticaires 14 % sympt. génér.

ROSENEAU et ANDERSON (1) recommandent également les sérums préparés d'après le procédé de Gibson dans le traitement de la diphtérie.

CHAPITRE II.

Mécanisme de l'Anaphylaxie.

Il n'est pas aisé de comprendre la raison d'être de cette curieuse différence entre l'injection initiale et les injections ultérieures. Que s'est-il passé dans cet intervalle de 12 à 15 jours? Pourquoi l'animal hypersensible est-il foudroyé par une dose de sérum qui chez l'animal normal ne produit pas le moindre trouble? Il n'est pas possible d'invoquer une action accumulative, car la quantité de sérum administrée dans les deux injections ne représente qu'une fraction de la dose toxique chez l'animal ordinaire.

RICHEL (2) qui, comme nous l'avons vu, a étudié l'anaphylaxie obtenue avec les extraits de moules et d'actinies, admet que la première injection provoque, au bout de quelque temps, la formation dans l'organisme d'une substance nouvelle, non toxique, la toxogénine, qui en se combinant avec l'actino- ou la mytilo-congestine de la deuxième injection produit une substance toxique qu'il appelle apotoxine. C'est à ce poison qu'il attribue les troubles provoqués par la seconde injection, quand après une période d'incubation l'organisme a eu le temps de produire assez de toxogénine. Les expériences de l'anaphylaxie passive démontrent d'une manière indubitable l'existence d'un anticorps. En effet quand on injecte à un chien normal une quantité de sérum d'un chien anaphylactisé et ensuite une dose même faible d'actino- ou mytilo-congestine, l'animal est

(1) ROSENEAU et ANDERSON : *Studies upon Hypersusceptibility and Immunity*. Hyg. Laborat. Bulletin n° 36, 1907.

(2) RICHEL : *De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxie par mytilo-congestine*. Ann. Inst. Past. Juillet 1907.

pris d'accidents foudroyants exactement comme les chiens hypersensibles. La substance toxogénique n'est pas destinée à rester indéfiniment dans l'organisme hypersensible; mais au bout d'un temps plus ou moins long, suivant qu'il s'agit de la congestine des moules ou des actinies, elle disparaît de l'organisme. Alors l'hypersensibilité ou l'anaphylaxie n'existe plus et elle est remplacée par l'immunité ou la prophylaxie; car d'après Richet en même temps que la toxogénine il se formerait lentement dans l'organisme injecté une substance antitoxique qui ne s'élimine pas et qui donne la prophylaxie. Les différentes phases de l'anaphylaxie peuvent se résumer d'après Richet en quatre stades :

- 1° Actino-congestine injectée dans le sang;
- 2° Actino-congestine disparaissant du sang;
- 3° Actino-congestine disparue, formation de toxogénine;
- 4° Toxogénine disparaissant à son tour et remplacée par antitoxine.

WOLF⁽¹⁾ explique d'une manière très simple les phénomènes de l'immunité et de l'hypersensibilité. Toute la toxine injectée dans l'organisme, soit qu'il s'agisse de toxine comme telle ou de toxine rendue libre par bactériolyse (endotoxine) n'arrive pas aux organes sensibles à moins que l'injection ne soit faite directement dans les organes susceptibles (injection intracérébrale p. ex.). Une partie de la toxine, sur le trajet entre l'endroit de l'injection et l'organe sensible, est fixée et détruite par les organes. Cette absorption et destruction constitue notre immunité naturelle, qui d'après l'opinion de ce savant est une immunité par les organes, foie-rate, etc. Dans l'hypersensibilité, cette immunité naturelle n'existe plus et toute la toxine injectée va, sans aucune perte, exercer son action nocive sur les organes sensibles. Au contraire, quand l'animal est immunisé non seulement les organes absorbent et détruisent plus activement les toxines, mais des antitoxines passent dans le courant circulatoire et vont neutraliser les toxines.

BESREDKA⁽²⁾ admet dans le sérum de cheval l'existence de deux substances ou de deux propriétés : celle d'antigène, la sensibilisinogène, et celle d'antilyisme, l'antisensibilisine. La sensibilisinogène a pour propriété de donner naissance, chez le cobaye injecté avec du sérum, à la sensibilisine, substance qui crée l'état d'anaphylaxie; l'antisensibilisine au contraire se combine avec la sensibilisine et provoque ainsi les troubles caractéristiques de l'hypersensibilité. Voici comment Besredka explique les troubles anaphylactiques « c'est la rencontre brusque de l'antisensibilisine

(1) WOLF : *Untersuchungen über einige Immunitätsfragen*. Berlin, klin. Wochen, 1904, n° 42-44.

(2) BESREDKA : *Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval*. Ann. Inst. Past., 1907.

avec la sensibilisine au niveau de la cellule nerveuse qui fait déclancher le choc anaphylactique ». Cette théorie, très ingénieuse, permet d'interpréter certains phénomènes de l'anaphylaxie ; ainsi :

1^o La narcose à l'éther permettant à l'animal hypersensible de subir une injection massive de sérum. Sous l'influence de la narcose la cellule nerveuse ne souffre pas du choc anaphylactique résultant de l'union de l'antisensibilisine avec la sensibilisine ; l'animal se réveille désensibilisé ou immunisé.

2^o L'immunisation par des doses massives dans la période préanaphylactique et par des doses faibles dans la période anaphylactique. Dans le premier cas le choc est amorti, parce que la combinaison de l'antisensibilisine avec la sensibilisine se fait au fur et à mesure de la formation de la sensibilisine ; cette rencontre progressive ne présente rien de brusque, rien qui puisse provoquer le « choc ». Dans le second cas au contraire les quantités d'antisensibilisine sont insuffisantes pour provoquer, par leur union avec la sensibilisine, les troubles anaphylactiques.

3^o Le fait que les petites doses sont plus favorables à l'hypersensibilisation que les grandes. Quand la dose de sérum injectée est minime, la sensibilisine qui se forme au dépens du sensibilisinogène ne rencontre presque rien d'antisensibilisine et peut donc aller se fixer sur la cellule nerveuse et créer l'état d'anaphylaxie ; au contraire quand la dose est massive l'antisensibilisine plus abondante peut neutraliser la sensibilisine se formant, d'où pas d'anaphylaxie ou du moins anaphylaxie plus tardive.

Une théorie également très ingénieuse est celle de NICOLLE et POZERSKI (1) et de NICOLLE et ABT (2). Ces auteurs opinent que sous l'influence d'injections d'antigènes il peut se former dans l'organisme injecté deux espèces d'anticorps : des coagulines et des lysines. L'injection de cellules amène la formation de cyto-coagulines, les agglutinines, et de cyto-lysines libérant les endotoxines. Les albuminoïdes injectés entraînent la production d'albumino-coagulines, les précipitines et la formation d'albumino-lysines libérant les endotoxines des matières albuminoïdes. En se servant de la réaction de BORDET-GENGOU, NICOLLE et ABT ont réussi à prouver, dans la sérosité des cobayes hypersensibles, l'existence de substances aptes à dévier le complément. Ces auteurs considèrent ces substances comme des anticorps du groupe des lysines. Enfin l'injection des toxines solubles amène la production et de toxino-coagulines ou

(1) NICOLLE et POZERSKI : *Une conception générale des anticorps et de leurs effets*. Ann. Inst. Past. 25 janv. 1907.

(2) NICOLLE et G. ABT : *Une conception générale des anticorps et de leurs effets*. Ann. Inst. Past. 25 févr. 1907.

antitoxines et de toxino-lysines. ARM. DELILLE (1), par une technique perfectionnée, en se servant notamment d'une toxine stabilisée (toxine chauffée à 100° durant 5 minutes¹, est parvenu à obtenir la déviation du complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes. Cet auteur n'entame pas la question de l'identité de ces sensibilisatrices avec les toxino-lysines, mais fait cette remarque intéressante : Les sérums des différents chevaux immunisés contre la toxine diphtérique ne dévient pas tous le complément avec la même intensité, et ce qui est remarquable, la déviation était toujours la plus marquée avec le sérum des chevaux qui avaient présenté après l'injection des toxines des symptômes réactionnels plus ou moins accusés : œdème, gonflement local; en somme, des symptômes assez comparables à ceux de l'anaphylaxie.

D'après Nicolle et ses collaborateurs, « les phénomènes d'immunité et d'hypersensibilité ne font que traduire l'abondance variable, selon les cas, des coagulines et des lysines *in vivo*. » La prédominance des coagulines détermine l'immunité, celle des lysines entraîne l'hypersensibilité. La variabilité de la résistance ou de la sensibilité normales n'est en somme que l'expression de l'abondance variable des coagulines ou lysines normales. La production prédominante de lysines ou de coagulines dépend : 1° de l'organisme injecté (race, âge); 2° des voies d'introduction de l'antigène (la voie péritonéale est moins favorable que la voie sous-cutanée pour hypersensibiliser; l'injection directe dans le cerveau ne sensibilise pas); 3° de la dose et de la nature de l'antigène injecté. C'est ainsi que les petites doses sont aptes à l'élaboration de lysines dans l'organisme injecté. D'après BESREDKA (2) après l'injection de 1/50 de ctm³ de sérum l'hypersensibilité est plus incertaine et toujours plus lente à s'établir.

Les antigènes coagulés même artificiellement ou faciles à coaguler sont favorables à la production des coagulines, tandis que les antigènes plus sensibles à la lyse produisent de préférence des lysines. Ainsi les endotoxines peu coagulables amènent de préférence la production de lysines, ce qui explique la grande difficulté d'immuniser avec les endotoxines. Au contraire les toxines, fort coagulables, ont peu ou quasi pas de tendance à la formation de lysines, et elles constituent une excellente source d'antitoxines. OTTO (3), dans sa deuxième publication sur l'ana-

(1) ARM. DELILLE : *Déviations du complément par les sérums antitoxiques en présence des toxines correspondantes*. C. R. Soc. Biol. 7 novembre 1908.

(2) BESREDKA : *Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval*. C. R. Soc. de Biol., 12 octobre 1907.

(3) OTTO : *Zur Frage der Serum-Ueberempfindlichkeit*. München. med. Woch., n° 34. 1907.

phylaxie, sans exposer une théorie personnelle, nous fournit cependant sur le mécanisme de l'hypersensibilité certaines particularités qu'il est utile de résumer.

Le phénomène de THÉOBALD-SMITH est à son opinion, comme les réactions sériques de VON PIRQUET et SCHICK le résultat ou la conséquence de la formation, dans l'organisme injecté, d'un anticorps spécial créant cette hypersensibilité. Cet anticorps n'a rien à voir avec les précipitines, en effet, l'hypersensibilité se présente chez des animaux dont le sérum ne laisse décélér *in vitro* aucune trace de précipitine. D'ailleurs il suffit de réfléchir aux conditions d'hypersensibilisation pour se convaincre immédiatement de ce fait. L'injection de 0,000,001 de sérum suffit pour sensibiliser un animal; cette fraction minimale ne saurait jamais entraîner la production de précipitines décelables. Les anticorps de l'anaphylaxie ne sont pas identiques non plus aux sensibilatrices déviant le complément, car OTTO, contrairement aux résultats de NICOLLE et ABT, n'a pas trouvé ces sensibilatrices dans la sérosité des animaux hypersensibles. Cet anticorps de l'hypersensibilité, dont l'existence est indubitablement prouvée par les expériences d'anaphylaxie passive, supporte sans s'altérer la 1^{e} de 55° durant une heure; le contact avec du sérum de cheval ne lui enlève pas son activité.

GAY et SOUTHARD émettent l'idée que l'anaphylaxie est due à une substance contenue dans le sérum et qu'ils appellent anaphylactine: cette substance resterait indéfiniment dans l'organisme et les troubles de l'hypersensibilité seraient dûs à la rencontre, chez les animaux hypersensibles, de l'anaphylactine avec le sérum injecté. Ces auteurs considèrent l'hypersensibilité transmise par hérédité comme de l'anaphylaxie passive. C'est aussi la façon de voir d'OTTO. Les jeunes seraient hypersensibles parce qu'ils obtiennent directement de leur mère le principe de l'anaphylaxie. Au contraire Besredka et Lewis considèrent cette hypersensibilité transmise comme de l'anaphylaxie active, c'est-à-dire le sérum de l'animal hypersensible renfermerait encore assez de sérum de cheval pour sensibiliser activement cet animal neuf.

Pour ce qui concerne la théorie de BAIL sur l'anaphylaxie à la suite d'injections de microbes, nous renvoyons au chapitre précédent.

Pour DEWAELE (1), les phénomènes de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum ou de ses constituants albuminoïdes sont « l'expression de la résorption de produits d'altération ou mieux de la digestion partielle de ces albumines et de leur assimilation. »

SALUS (2), dans la réunion des microbiologistes à Berlin (juin 1908).

(1) DEWAELE: *Contribution à l'étude de l'anaphylaxie*. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique, 1907.

(2) SALUS: *Deutsche med. Woch.* Juin 1908. Vereinsberichte.

exprimait une théorie très analogue à celle de DEWAELE. D'après ce savant l'anaphylaxie serait due à une digestion du sérum. Cette digestion, d'après la nature des sérums, libère des produits toxiques ou des substances inoffensives pour l'organisme hypersensible. VON PIRQUET et SCHICK (1) font remarquer que pour hypersensibiliser un animal il faut une durée identique à celle nécessaire pour la production des anticorps. Se basant sur cette considération et sur les expériences d'anaphylaxie passive, les deux savants considèrent que l'hypersensibilité est la conséquence de la formation d'un anticorps dans l'organisme hypersensible. Cet anticorps forme avec le sérum une substance toxique, cause des accidents sériques. L'anticorps de la réaction sérique présente peut-être certains rapports avec les précipitines sans cependant être une précipitine. La preuve de la non-identité est évidente. La réaction immédiate peut se présenter encore des mois après la première injection, alors que le sérum du malade ne contient plus une trace de précipitine.

La première injection de sérum amène au bout de 10 jours la production de cet anticorps; si à ce moment il existe dans cet organisme encore du sérum en quantité notable, il y aura une réaction sérique. Si pendant la durée que cet anticorps circule dans l'organisme on fait une nouvelle injection, on a une réaction immédiate. Enfin quand la seconde injection se fait pendant la période d'élaboration de l'anticorps, on aura fréquemment une réaction accélérée. Si la nouvelle injection se fait à un moment où l'anticorps élaboré après la première injection est déjà disparu de l'organisme, on aura encore généralement une réaction accélérée. En effet, cet anticorps disparu comme d'autres anticorps disparus de l'organisme (VON DUNGERN (2)), se refait avec une grande rapidité et il ne faut pas pour sa production une durée de 10 jours comme chez l'animal normal; aussi dans la plupart de ces cas la réaction est accélérée.

Nous avons divisé notre travail en deux chapitres. Dans le premier nous exposons quelques recherches relatives à l'anaphylaxie en général : ces questions ont été déjà beaucoup travaillées et la plupart de nos résultats ne servent qu'à confirmer les recherches d'autres auteurs. Dans le second chapitre nous examinons les deux facteurs de l'anaphylaxie : le facteur produisant l'hypersensibilisation et le facteur amenant chez l'animal hypersensible lors de l'injection massive les troubles du choc anaphylactique. Nous n'entamons pas la question si ces deux facteurs sont deux substances différentes (opinion de BESREDKA) ou deux propriétés d'une même substance (opinion de ROUX).

(1) VON PIRQUET u. SCHICK : *Die Serumkrankheit*. Wien, 1905.

(2) VON DUNGERN : *Die beschleunigte Precipit in Bildung*. Jena, Fischer 1903.

CHAPITRE I.

Dans la plupart de nos expériences nous nous sommes servis de cobayes rendus hypersensibles à la suite de l'injection du mélange d'une trace de sérum avec de la toxine diphtérique (contrôle du sérum anti-diphtérique).

La réinjection, c'est-à-dire l'injection massive, se faisait dans le péritoine. Nous avons soin de prendre toutes les précautions possibles pour éviter les troubles traumatiques : Le sérum était chauffé à 37° et l'injection se faisait lentement.

Tous les animaux succombant aux troubles anaphylactiques étaient autopsiés et cela pour se renseigner si aucun organe n'avait été lésé au cours de l'injection intrapéritonéale et pour rechercher les lésions propres de l'anaphylaxie. Ces autopsies ne présentaient généralement rien de particulier : le péritoine renfermait du liquide clair, en quantité assez comparable à la quantité injectée ; les organes abdominaux étaient souvent hyperémiés et nous avons observé fréquemment des petits foyers hémorragiques au niveau de l'estomac et des anses intestinales.

A. — Symptômes et fréquence de l'anaphylaxie.

Les troubles du choc anaphylactique sont vraiment impressionnants. L'animal, qui immédiatement après l'injection massive ne présentait rien d'anormal, devient plus ou moins rapidement inquiet et agité. Il se gratte. Il gagne généralement, outre des troubles de coordination plus ou moins marqués, de la parésie débutant presque toujours par le train postérieur. Ensuite il devient asphyxique, on voit les muscles respiratoires se contracter avec intensité ; la respiration ralentie et saccadée s'accompagne d'un bruit d'aspiration.

L'animal est flasque sans la moindre tonicité ; il y a de l'hypothermie ; ses pattes sont cyanosées et froides. A des intervalles variables pendant cette période l'animal éprouve des contractions cloniques généralisées qui sont tellement intenses et brusques, qu'il saute sous l'influence de ces secousses. Pendant ces manifestations l'animal peut mourir brusquement, mais le plus souvent ces secousses s'amendent et l'animal tombe dans le coma. La respiration devient plus superficielle, son bruit d'aspiration persiste et au bout d'un temps plus ou moins long la mort arrive par arrêt respiratoire. Cependant on ne peut pas dire que tous les cobayes plongés dans ce coma sont inévitablement voués à la mort ; il n'est pas rare d'observer que des cobayes, dont les convulsions et le collapsus faisaient redouter la mort à bref délai, se remettent complètement au bout de peu de temps.

Les troubles anaphylactiques ne sont pas toujours aussi intenses : chez bon nombre de cobayes la période de malaise se prolonge et cet état joint à un certain degré de parésie constitue le seul indice de leur état d'hypersensibilité. Naturellement entre ces deux extrêmes se présentent tous les intermédiaires et ce sont tantôt l'agitation et le prurit, tantôt la parésie ou l'asphyxie, tantôt les convulsions ou le coma qui prédominent.

Ensuite ces troubles ne se rencontrent pas non plus chez tous les cobayes ayant reçu l'injection préparatoire ou sensibilisante : un certain nombre, variable d'après les auteurs, ne présentent lors de l'injection massive aucune manifestation morbide.

Tableau I.

N°	Date de l'inj. prép.	Seconde injection		Résultat	Degré			Début des troubles	Fin des troubles	Mort ou survie	Remarques
		Date	Quantité		fort	moyen	peu				
31-75	30 mai	17 juin	2 1/2 ctm ³	+	+			1/4 h.	1 1/4 h.	+	
91-76	" "	" "	" "	+		+		1/2 h.	2 h.	Survie	
68-76	" "	" "	4 ctm ³	+	+			10 m.	1 1/4 h.	+	
98-76	11 mai	" "	5 ctm ³	+	+			3 m.	1/4 h.	+	
69-76	" "	" "	2 1/2 ctm ³	+	+			3 m.	5 m.	+	
87-76	" "	" "	5 ctm ³	—							
28-76	" "	" "	2 1/2 ctm ³	+	+			4 m.	10 m.	+	
89-77	5 mai	18 juin	1 ctm ³	—							
65-77	" "	" "	2 ctm ³	?							Sér. dilué 1 : 10
70-76	18 mai	" "	1 ctm ³	—							" " "
28-78	11 mai	" "	5 ctm ³	+		+		3/4 h.	3 h.	Survie	" " "
69-74	" "	" "	1 ctm ³	+	+			1/4 h.	3/4 h.	+	
85-74	10 juin	22 juin	" "	+		+		1/2 h.	1 h.	Survie	
78-76	" "	" "	" "	+		+		20 m.	1 1/4 h.	Survie	
91-78	" "	" "	5 ctm ³	?							Sér. dilué 1 : 40
17-76	" "	" "	" "	?							" " "
72-76	22 juin	10 juillet	3 1/2 ctm ³	+		+		20 m.	3 h.	Survie	
54-76	" "	" "	4 1/2 ctm ³	+		+		1/2 h.	2 1/2 h.	+	
76-76	18 mai	26 août	5 ctm ³	—							
75-76	5 mai	" "	" "	+	+			1/4 h.	3/4 h.	+	

Dans nos expériences nous avons constaté une morbidité et une mortalité relativement élevées, assez comparables à celles indiquées dans les publications de Roseneau et Anderson. Nous avons observé les troubles de l'anaphylaxie chez les deux tiers (13 sur 20) des animaux; si on fait abstraction des 5 cas où nous nous sommes servis de sérum dilué ($1/10$ ou $1/40$) pour l'injection massive, le phénomène s'est présenté dans les 4,5 des cas (12 : 15) et s'est terminé dans la moitié des cas par la mort (8 sur 15).

Cette morbidité et mortalité notables sont à attribuer, croyons nous, en partie à la toxicité de nos sérums employés, en partie aux conditions d'hypersensibilisation tout spécialement favorables.

1° L'injection sensibilisante se faisait toujours avec une faible dose de sérum $1/100$ $1/200$ de gr.

2° Cette trace de sérum était presque toujours mélangée avec une minime quantité de toxine diphtérique.

3° Toutes nos expériences se faisaient sur des animaux jeunes plus faciles à sensibiliser que les vieux.

4° L'injection massive intrapéritonéale se pratiquait généralement la 3^e ou la 4^e semaine après la sensibilisation : à ce moment l'hypersensibilité est toujours mieux établie que le 12^e ou le 13^e jour après l'injection sensibilisante.

Enfin au cours de nos expériences nous avons également remarqué qu'il y a souvent, un certain rapport, pas constant cependant, entre l'apparition plus ou moins précoce des troubles anaphylactiques et leur intensité : cependant, on ne peut guère préciser d'avance si le cobaye va succomber oui ou non, et il n'est pas rare de voir des animaux qu'on avait considérés comme morts, se remettre au point de ne plus présenter le moindre trouble au bout de peu de temps.

B. — Immunité.

Tous les cobayes qui ont survécu aux troubles anaphylactiques sont immunisés : ils supportent sans la moindre manifestation morbide l'injection intrapéritonéale de n'importe quelle dose.

Tableau II.

N°	Date de l'injection sensible	Seconde injection			Troisième injection			Quatrième injection		
		Date	Quantité	Résult.	Date	Quantité	Résult.	Date	Quantité	Résult.
91-76	30 mai	17 juin	2 1/2 ctm ³	+	22 juin	3 ctm ³	—	10 juillet	10 ctm ³	—
28-78	11 mai	18 juin	5 ctm ³ (1 : 10)	+	22 juin	"	—	26 août	5 ctm ³	—
85-74	10 juin	22 juin	1 ctm ³	+	10 juillet	5 ctm ³	—			
78-76	" "	" "	" "	+	" "	"	—			
72-76	22 juin	10 juillet	3 1/2 ctm ³	+	15 sept.	5 ctm ³	—			
87-76	11 mai	17 juin	5 ctm ³	—	10 juillet	5 ctm ³	—			
89-77	5 mai	18 juin	1 ctm ³	—	27 juin	3 ctm ³	+	10 juill.	5 ctm ³	—
76-76	18 mai	26 août	5 ctm ³	—	15 sept.	3 ctm ³	—			

Des trois cobayes, 87/76 89/77 76/76, qui lors de l'injection massive n'avaient guère présenté des symptômes, deux sont restés insensibles à la seconde épreuve, un seul, le 89/77, a manifesté quelques légers troubles respiratoires et quelques indices de parésie.

Comme nous l'avons indiqué dans le premier tableau, l'injection intrapéritonéale d'une faible dose de sérum (sérum dilué) n'amène que rarement des troubles bien manifestes; aussi elle n'immunise presque pas. L'administration d'une dose massive de sérum fait presque toujours encore déclancher chez ces cobayes des troubles anaphylactiques. Cependant le plus souvent ces manifestations sont déjà un peu atténuées et elles ne conduisent plus que rarement à la mort.

Tableau III.

N°	Date de sensibilisation	Seconde injection			Troisième injection			Remarque
		Date	Quantité	Résult.	Date	Quantité	Résult.	
65-77	5 mai	18 juin	2 ctm ³ 1 : 10	!	27 juin	3 ctm ³	+	Symptômes* moyens.
70-76	18 mai	18 juin	1 ctm ³ 1 : 10	—	" "	" "	+	" "
17-76	10 juin	22 juin	5 ctm ³ 1 : 40	!	20 sept.	5 ctm ³	+	Sympt. se termin. par +.
91-78	" "	" "	" "	!	" "	" "	+	Très légers symptômes.

Ces troubles plus ou moins graves doivent s'expliquer par une désensibilisation ou immunisation incomplète et non par une immunisation suivie de resensibilisation; car ainsi que le tableau le montre, la seconde

épreuve a souvent suivi de si près la première que l'hypothèse d'une immunité transitoire suivie de resensibilisation active est absolument écartée.

Pour immuniser les cobayes déjà hypersensibles contre l'injection intrapéritonéale de fortes doses de sérum, il faut répéter les administrations non massives (sérum dilué); après 2 à 3 injections intrapéritonéales de doses de sérum incapables d'amener les manifestations anaphylactiques les cobayes deviennent insensibles aux fortes doses.

Tableau IV.

N°	Date de la sensibilisation	Injections non massives	Injection massive		
			Date	Quantité	Résultat
89-74	10 juin	26, 27, 28 juillet 1 ctm ³ 1 : 40	1 ^{er} août	5 ctm ³	—
70-74	" "	" " " " " " 1 : 40	" "	" "	—
69-73	" "	" " " " " " 1 : 100	" "	" "	Un peu de toux anaph.
64-73	10 mai	1, 3, 5 août 1 ctm ³ 1 : 50	6 août	" "	?
51-72	" "	26 juillet 1 ctm ³ 1 : 40, 28 juillet 1 ctm ³ 1 : 30, le 1 ^{er} août 1 ctm ³ 1 : 5	" "	" "	—
54-72	" "	26 juillet 1 ctm ³ 1 : 40, le 28 juillet 1 ctm ³ 1 : 30, le 1 ^{er} août 1 ctm ³ 1 : 5	" "	" "	—
40-72	" "	26 juillet 1 ctm ³ 1 : 40, le 28 juillet 1 ctm ³ 1 : 20	" "	" "	—

Comme nos résultats l'indiquent, on obtient une immunité plus grande, dans tous les cas plus certaine, en injectant, avant l'épreuve avec la dose massive, de faibles doses graduellement croissantes.

Quand l'animal n'est pas encore hypersensible, c'est à dire, quand il est encore dans la période préanaphylactique, on peut, comme les expériences de BESREDKA et d'autres auteurs l'ont prouvé, l'immuniser par une seule injection massive de sérum, faite soit par voie intrapéritonéale soit par voie subdurale. D'après nos résultats les injections massives hypodermiques semblent aussi aptes à l'immunisation que les intrapéritonéales.

Tableau V.

N°	Date de la sensibilisation	Immunisation intrapér.		Injection d'épreuve		
		Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
61-76	22 juillet	25 juillet	5 ctm ³	22 sept.	5 ctm ³	—
63-76	" "	" "	4 "	" "	" "	—
95-76	" "	" "	3 "	" "	" "	—
42-76	" "	" "	5 "	" "	" "	Quelques légers troubles
12-76	" "	" "	5 "	" "	" "	
33-76	" "	" "	5 "	" "	" "	

Tableau VI.

N°	Date de la sensibilisation	Immunisation hypoder.		Injection d'épreuve		
		Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
96-75	22 juillet	25 juillet	4 ctm ³	22 sept.	5 cmt ³	Respiration un peu troublée
49-74	" "	" "	" "	" "	" "	—
88-76	" "	" "	4 "	" "	" "	—
79-74	" "	" "	5 "	" "	" "	—
79-76	" "	" "	" "	28 août	3 "	—
90-76	" "	" "	" "	" "	" "	—

L'immunité ainsi obtenue se maintenait au moins durant 2 mois : à part le n° 42/76 qui présentait quelques légers troubles respiratoires et un peu de parésie et le n° 99/76 qui avait la respiration un peu troublée, tous les autres cobayes supportaient, sans la moindre manifestation morbide, 2 mois après leur immunisation, l'injection intrapéritonéale d'une forte dose de sérum.

C. — Spécificité du phénomène.

Comme nous l'avons exposé dans l'historique, ROSENEAU et ANDERSON avaient considéré l'anaphylaxie, dans leurs premières publications, comme un phénomène spécifique et, se basant sur cette spécificité et sur le fait qu'il ne faut qu'une trace de sérum pour sensibiliser les cobayes, ces deux savants en étaient arrivés à émettre l'espoir qu'un jour on se servirait de ce phénomène dans la médecine légale et cela au même titre que de la réaction de la précipitation et de la déviation du complément. Les recherches

d'autres auteurs avaient démontré que cette spécificité absolue n'existe pas, mais qu'elle est seulement relative; en d'autres mots, que l'animal sensibilisé avec du sérum de cheval réagit également sous l'influence d'une injection massive d'un autre sérum, mais moins intensément cependant qu'à la réinjection de sérum de cheval.

Dans le but d'examiner cette spécificité nous avons injecté par voie intrapéritonéale, à deux séries de cobayes sensibilisés avec du sérum de cheval + toxine diphtérique, une dose massive de sérum de vache. Pour chaque série nous nous sommes servis d'un sérum de vache différent.

Tableau VII.

N°	Date de sensibilisation	Injection sérum vache			Injection sérum cheval		
		Date	Quantité	Résultat	Date	Quantité	Résultat.
15-76	22 juin	15 juillet	5 cm ³	—	28 sept.	4 cm ³	Sympt. graves se term. par +
7-76	" "	" "	" "	—	" "	" "	Sympt. graves se term. par +
65-76	" "	" "	" "	—	" "	" "	Sympt. de gravité moyenne. L'animal se remet
83-76	18 mai	26 août	" "	—	10 sept.	" "	Sympt. graves se term. par +
82-77	5 mai	" "	" "	?	" "	" "	Peu de symptôme, l'animal se remet vite

Comme le tableau l'indique, chez aucun des cobayes nous n'avons pu observer les manifestations caractéristiques de l'anaphylaxie à la suite de l'injection d'épreuve avec le sérum de vache : une injection consécutive de sérum de cheval a amené cependant chez eux des troubles anaphylactiques graves se terminant 3 fois sur 5 par la mort.

Ces résultats nous engagèrent plus ou moins à admettre la spécificité absolue du phénomène de l'anaphylaxie; cependant nous ne pouvions pas adhérer à cette théorie, puisque, dans d'autres expériences, nous avons constaté que des cobayes sensibilisés avec du sérum de cheval réagissaient plus ou moins intensément après l'injection d'une dose massive de sérum de mouton, et que des cobayes sensibilisés avec du sérum de vache réagissaient d'une manière intense après l'injection massive de sérum de cheval.

Tableau VIII.

N°	Sensibilisation		Injection massive			
	Date	Sérum	Date	Quantité	Sérum	Résultat
38-76	30 juin	sér. chev.	29 juillet	4 ctm ³	sér. mout.	Sympt. moyen graves
25-76	22 juin	" "	15 juillet	" "	" "	Un peu de troubles resp.
91-77	27 avril	sér. vache	28 sept	5 "	sér. chev.	Sympt. graves +
83-77	25 mai	" "	18 juin	3 "	" "	" " "
43-77	" "	" "	" "	5 "	" "	" " "
100-77	" "	" "	" "	" "	" "	" " "

La phénomène n'est donc que d'une spécificité relative et même, à la suite de quelques résultats expérimentaux, nous en sommes arrivés à douter si cette spécificité relative existe toujours. En effet nous avons observé que des cobayes sensibilisés avec du sérum de vache réagissaient plus fort à l'injection massive de sérum de cheval qu'à la réinjection d'une forte dose de sérum de vache.

Tableau IX.

N°	Sensibilisation		Seconde injection			
	Date	Sérum	Date	Sérum	Quantité	Résultat
91-77	27 avril	vache	28 sept.	cheval	5 ctm ³	Sympt. graves se term. par +
83-77	25 mai	"	28 juin	"	3 "	" " " " "
43-77	" "	"	" "	"	5 "	" " " " "
100-77	" "	"	" "	"	" "	" " " " "
8-34	18 juin	"	10 juillet	vache A	5 "	Prurit, troubles resp. Parésie et atonie au bout de 1 h. à une 1 1/2 heure les animaux sont remis
15-34	" "	"	" "	" "	" "	
9-33	" "	"	" "	" "	" "	
6-34	" "	"	" "	" B	" "	Prurit passager
10-33	" "	"	" "	" "	" "	" "
12-33	" "	"	" "	" "	" "	" "

Peut-être faut-il interpréter ces résultats par la possibilité que la substance, qui avec l'anticorps de l'hypersensibilité produit les manifestations morbides, était moins abondante dans les deux échantillons de sérum de vache que dans le sérum de cheval. D'après cette interprétation la spécificité n'existerait pas et l'intensité des manifestations anaphylac-

tiques dépendrait non de la nature du sérum, mais de l'abondance variable de la substance, non toxique comme telle, mais se montrant toxique chez l'animal hypersensible.

D. — Héritéité.

Les jeunes d'animaux hypersensibles aussi bien que les petits d'animaux immunisés sont hypersensibilisés : Ils présentent, lors de l'injection intrapéritonéale d'une dose massive de sérum, des manifestations de gravité variable.

Tableau X.

N ^o	Provenant de mère	Injection d'épreuve		
		Date	Quantité	Résultat
	a) hypersensible			
19-80	83-76	26 août	5 cm ³	Sympt. d'intens. moyenne
27-80	" "	" "	" "	" " "
20-80	76-76	" "	4 "	Sympt. passag. d'asphyxie et de parésie
7-80	" "	" "	5 "	Sympt. d'asphyxie, remis au bout 1 h.
90-60	15-76	28 sept.	" "	Pas de symptômes
	b) immunisée			
10-69	28-78	18 déc.	" "	Troubles respiratoires et parésie
28-80	" "	" "	" "	Peu de symptômes
16-80	78-76	" "	" "	Sympt. graves se term. après 3 $\frac{1}{4}$ h. par +
13-80	" "	" "	" "	Troubles respiratoire. et parésie passagère
12-69	19-76	" "	" "	Troubles plutôt graves
6-60	" "	" "	" "	Troubles peu intenses
13-60	50-74	23 déc.	4 "	Troubles graves se term. par +
17-60	" "	" "	" "	Troubles graves passagers
7-60	" "	" "	" "	Pas de symptômes

Comme le tableau l'indique, cette hypersensibilité héréditaire est assez constante; généralement les manifestations sont un peu moins intenses que dans les cas d'anaphylaxie active.

Cette anaphylaxie héréditaire n'est également pas spécifique.

Tableau XI.

N°	Mère sensible ou immunisée avec sérum	Injection d'épreuve			
		Date	Sérum	Quantité	Résultat
33-60	91-77 vache	26 avril	cheval	5 cm ³	Sympt. d'intensité moyenne
43-65	" " "	" "	cheval	3 "	Symptômes graves mort 10 m.
50-65	20-76 cheval	" "	vache	5 "	Aucun symptôme
35-65	" " "	" "	vache	5 "	Symptômes peu graves
16-80	19-77 vache	28 août	cheval	4 "	Troubles graves se term. +

Les cobayes provenant de mères sensibilisées avec du sérum de vache, étaient hypersensibles pour le sérum de cheval : les manifestations anaphylactiques se présentant chez eux étaient plutôt graves et ont entraîné 2 fois sur 3 la mort. L'injection intrapéritonéale de sérum de vache chez les jeunes provenant de mères sensibilisées avec du sérum de cheval occasionnait également quelques troubles respiratoires peu graves et quelques indices de parésie et d'atonie.

Il n'est certainement pas aisé de s'expliquer cette transmission : S'agit-il d'une hypersensibilité passive (GAY et SOUTHARD, OTTO) ou d'une anaphylaxie active (BESREDKA, LEWIS)? En d'autres mots, l'anticorps de l'hypersensibilité passe-t-il directement par osmose ou par n'importe quel autre mécanisme de l'organisme de la mère dans le sérum du fœtus; ou faut-il admettre que des traces de sérum hétérogène, restées dans l'organisme maternel, puissent passer pendant la grossesse ou au moment de la parturition dans l'organisme des jeunes et y suffire pour établir une hypersensibilité active?

Sans vouloir trancher cette question nous dirons que certaines particularités de nos résultats nous engagent à admettre l'hypothèse de BESREDKA.

1° Les manifestations, sans être aussi graves que celles que nous avons obtenues dans la plupart de nos expériences d'anaphylaxie active, dépassent néanmoins franchement l'intensité des phénomènes que nous avons pu obtenir dans nos essais d'hypersensibilité passive.

Tableau XII.

N ^o	Injection de sérum de cobayes hypersensibles			Injection d'épreuve sérum de cheval		
	Date	Voie	Quantité	Date	Quantité	Résultat
68	8 sept	hypoder	4 cm ³	11 sept.	4 cm ³ sér. cheval	Aucun symptôme
60	" "	"	" "	" "	" " "	Un peu de malaise
58	" "	intrap.	2 "	" "	" " "	Quelques troubles respirat.
31	" "	"	1 "	" "	5 cm ³	Aucun symptôme

2^o Nous avons constaté que des jeunes, provenant de mères ayant subi l'injection sensibilisante et se montrant, lors de l'injection d'épreuve, dépourvues d'hypersensibilité, étaient cependant parfaitement anaphylactisés. Il est évidemment difficile d'admettre ici l'anaphylaxie passive, puisque la mère ne présente lors de l'injection d'épreuve aucun indice d'un état d'hypersensibilité.

3^o Le fait que les jeunes des animaux immunisés sont hypersensibles tend encore à nous faire admettre l'hypothèse de l'hypersensibilisation active des jeunes.

Évidemment ce dernier fait, pas plus que la particularité observée que des jeunes, provenant de mères naturellement réfractaires au phénomène anaphylactique, sont hypersensibles, ne prouve pas d'une manière absolue que l'anaphylaxie passive est impossible; car nous ne sommes pas en état de dire jusqu'à quel point cette immunité naturelle ou artificielle n'est qu'un état allergique où il y a en même temps hypersensibilité et immunité.

Enfin si par nos réactions biologiques (précipitation, déviation du complément) nous ne parvenons pas à déceler dans la sérosité de la mère la présence de sérum hétérogène, nous ne pouvons pas non plus en conclure que la transmission de cette trace de sérum hétérogène nécessaire pour l'hypersensibilisation active est impossible; car ces réactions, quoique fort sensibles, sont certainement inaptes à déceler des traces infiniment petites de sérum 1/1.000.000.

Le fait que des cobayes, hypersensibilisés passivement, présentent 12 jours après leur hypersensibilisation, lors de l'injection massive, des manifestations anaphylactiques un peu plus graves qu'immédiatement après leur hypersensibilisation, prouve que cette trace de sérum hétérogène pourrait bien exister encore chez l'animal hypersensible.

Tableau XIII

N°	Injection de sérum de cobaye hypersensible			Injection d'épreuve (sérum de cheval)		
	Date	Voie	Quantité	Date	Quantité	Résultat
73	8 sept	sous-cut.	5 ctm ³	24 sept.	5 ctm ³	Troubles resp et un peu de parésie
79	" "	" "	2 "	" "	" "	Parésie, peu de troubles resp.

CHAPITRE II.

Pour l'étude du phénomène de l'anaphylaxie il y a lieu de considérer dans tout sérum deux facteurs : celui de l'hypersensibilisation et celui amenant chez l'animal hypersensible, les troubles anaphylactiques lors de l'injection massive. Sans discuter la question s'il s'agit pour ces deux facteurs de deux substances différentes ou de deux propriétés d'une même substance, nous examinerons successivement et le facteur sensibilisant et le facteur toxique.

Principe anaphylactisant ou sensibilisant.

Les recherches de BESREDKA et d'autres nous ont appris que les faibles doses de sérum sont plus favorables à l'hypersensibilisation que les fortes.

Quant à la nature de ce principe sensibilisant ROSENEAU et ANDERSON avaient trouvé qu'il n'était pas précipité par le sulfate de NH_4^+ et qu'il se retrouvait encore dans le filtrat, après précipitation totale des substances azotées du sérum par le sulfate d'ammonium.

Dans le but de spécifier ce principe anaphylactisant, nous avons essayé de sensibiliser des cobayes avec différentes substances isolées dans le sérum.

A. — Substances dialysables.

Nous nous sommes demandé d'abord si ce facteur hypersensibilisant n'était pas dialysable; dans ce but nous mettons à la dialyse dans de l'eau courante, durant 5 jours et autant de nuits, 10 ctm³ de sérum de cheval. Si le principe anaphylactisant est dialysable, il est évident qu'au bout de ce temps il aura subi des dilutions telles que 1/100 de ctm³ de ce sérum ainsi soumis à la dialyse ne pourra plus hypersensibiliser le cobaye.

Or, les animaux ainsi injectés se montrèrent, lors de l'injection massive, très anaphylactisés.

Tableau XIV.

N°	Inject. de sérum dialysé. Date	Injection massive			Intensité			Remarques
		Date	Quantité	Résult.	fort	moyen	peu	
29-90	8 janvier	30 janvier	5 ctm ³	+	+			Meurt après 1/4 heure
6-83	8 janvier	" "	4 "	+	+			Meurt après 10 minutes
7-90	10 février	1 mars	5 "	—				
80-90	" "	" "	5 "	+		+		Mort après 12 heures
17-81	" "	" "	3 "	+			+	Survie

L'administration intrapéritonéale de la dose massive de sérum de cheval, entraînait des manifestations anaphylactiques absolument semblables à celles que nous avons constatées chez les cobayes sensibilisés avec du sérum non soumis à la dialyse.

Nous avons fait également la contre-épreuve : Nous laissons dialyser 10 ctm³ de sérum de cheval dans 60 ctm³ d'eau durant 24 heures et nous administrons par voie hypodermique à des cobayes des doses variables de ce dialysat.

Tableau XV.

N°	Cobaye	Injection de dialysat		Injection d'épreuve		
		Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
1	roux blanc	25 mars	1 ctm ³	16 avril	5 ctm ³	Aucun symptôme
2	roux	" "	1 ctm ³ 1:10	" "	" "	" "
3	blanc	" "	1/2 ctm ³ 1:10	" "	" "	Prurit?
4	noir	" "	" " "	" "	" "	Aucun symptôme

Lors de l'injection d'épreuve, aucun de ces 4 cobayes ne présentait vraiment des manifestations anaphylactiques. Nous faisons remarquer que le prurit présenté par le n° 3 était si peu caractéristique, que nous le considérons comme tout à fait accidentel.

De cette double série d'expériences il résulte que le facteur hypersensibilisant n'est pas dialysable. Il devra donc se retrouver dans les produits ne traversant pas la membrane du dialyseur.

B. — Filtrat après saturation par le $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Nous nous sommes demandés ensuite si le facteur anaphylactisant était précipité par le sulfate d'ammonium; en d'autres mots nous avons refait les expériences de Roseneau et Anderson. Dans ce but nous saturons 20 ctm³ de sérum de sulfate d'ammoniaque et le filtrat obtenu après cette précipitation subit durant deux jours la dialyse.

Cinq cobayes reçoivent maintenant une dose variable de ce filtrat. Nous tenons à faire observer, et cette remarque se rapporte à toutes les expériences où nous avons dû dialyser, que le volume du produit soumis à la dialyse, a toujours été ramené, avant de faire des dilutions ultérieures, au volume employé de sérum. Comme le tableau XVI l'indique, aucun des 5 animaux ne présentait la moindre manifestation morbide rappelant les troubles anaphylactiques.

Tableau XVI.

N ^o	Cobaye	Injection de filtrat		Injection d'épreuve		
		Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
1	blanc	5 déc.	1 : 100 ctm ³	21 déc.	5 ctm ³	Aucun symptôme
2	roux et blanc	" "	1 : 80 "	" "	" "	" "
3	roux foncé	" "	" "	" "	" "	" "
4	œil p. noir	" "	1 : 60 "	" "	" "	" "
5	roux pâle	" "	1 "	" "	" "	" "

D'après ces résultats nous nous croyons autorisés à signaler, contrairement à ROSENEAU et ANDERSON, que le principe anaphylactisant ne se retrouve plus dans le filtrat et qu'il est précipité avec les substances azotées.

Tout récemment, dans les comptes rendus du *Centralblatt für Bakteriöl.* sur les publications récentes sur l'anaphylaxie, nous avons pu constater que GAY (1) est arrivé au même résultat, puisque, ni dans le filtrat, après précipitation totale des substances azotées du sérum, ni dans l'extrait étheré du précipité, il n'a trouvé ni action anaphylactisante, ni action toxique.

(1) GAY : *On the chemical separation of the sensitizing fraction (anaphylactin)*. Journ. of med. Res. 1908, S. 433.

C. — Substances albumineuses du sérum.

La séparation des diverses espèces d'albumines se fait d'après la méthode classique d'HOFMEISTER; nous devons seulement faire remarquer que nous avons redissolu fréquemment (5 à 6 fois) les précipités obtenus et cela pour éliminer les eaux mères contenues dans le précipité; en d'autres mots, pour mieux séparer les diverses substances albumineuses du sérum. Cette précaution présentait, de l'importance, car, comme il s'agit d'examiner l'action sensibilisante de substances dont une fraction très minime suffit déjà pour sensibiliser, il faut évidemment purifier ces produits aussi bien que possible.

Nous soumettons donc du sérum de cheval à la précipitation par le sulfate d'ammonium : par la demi-saturation nous obtenons dans le précipité les euglobulines et les pseudoglobulines; ce précipité purifié, comme nous l'avons indiqué plus haut par redissolution et reprécipitation, est soumis durant 2 jours à la dialyse dans l'eau courante dans le but d'éliminer le sulfate d'ammonium. La séparation des euglobulines et des pseudoglobulines se fait par la filtration. Pendant la dialyse les pseudoglobulines solubles dans l'eau distillée se dissolvent naturellement, tandis que les euglobulines insolubles restent précipitées; en filtrant donc sur du papier le contenu du dialyseur, on sépare aisément ces deux espèces d'albuminoïdes. On élimine les traces de pseudoglobulines (eaux mères) encore retenues dans le précipité des euglobulines, en lavant soigneusement à l'eau distillée le contenu du papier à filtrer.

Les sérines se précipitent à la saturation. Le filtrat obtenu, après précipitation des euglobulines et des pseudoglobulines, est saturé de sulfate de NH_4 ; ce nouveau précipité purifié comme plus haut nous fournit des sérines pures; une dialyse de 2 jours débarrasse ces sérines du sulfate d'ammonium.

Ces divers albuminoïdes sont ramenés maintenant au volume égal à celui du sérum mis en œuvre : La dissolution des pseudoglobulines et des sérines se fait bien; tandis que celle des euglobulines, opérée même dans de l'eau physiologique, est toujours fort incomplète et ce dernier liquide est trouble et laiteux.

Dans le but d'examiner l'action anaphylactisante de ces diverses substances albumineuses, nous injectons à des cobayes une dose sensibilisante ($1/200$ de ctm^3 jusque $1/50$ de ctm^3) de ces divers albuminoïdes. Après un laps de temps dépassant la durée nécessaire pour l'hypersensibilisation, on injecte à ces mêmes cobayes, par voie intrapéritonéale, une dose massive de sérum de cheval; on mesure plus ou moins leur degré d'hypersensibilité, en d'autres mots la valeur anaphylactisante de ces diverses substances albumineuses, en comparant entre elles l'intensité des

Sensibilisation avec pseudoglobulines.

N°	Inj. de pseudoglob.		Injection d'épreuve avec sérum		
	Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
16-7	9 oct.	1/50 ctm ³	18 déc	5 ctm ³	Symptômes d'intensité moyenne, pas remis après 5 heures
19-17	" "	" "	" "	" "	Symptômes d'intensité moyenne, pas remis après 4 heures
80-13	" "	" "	" "	" "	Ne présente que prurit
11-6 ³	20 janvier	1/100 "	10 mars	" "	Troubles graves, mort après 1 1/2 heure
15-7	" "	" "	" "	4 "	Ne présente guère de manifestations anaphylactiques

Sensibilisation avec euglobulines.

N°	Inj. de euglobulines		Injection d'épreuve avec sérum		
	Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
74	20 janvier	1/100 ctm ³	10 mars	4 ctm ³	Prurit, parésie, se couche, remis au bout de 2 heures
63	" "	" "	" "	5 "	Aucun symptôme
17	" "	1/50 "	" "	" "	Prurit, parésie, se couche, remis au bout de 1/2 heure
92	" "	1/000 "	" "	" "	Un peu de troubles respiratoires, remis au bout de 3/4 heure

Sensibilisation avec sérines.

N°	Injection de sérine		Injection d'épreuve avec sérum		
	Date	Quantité	Date	Quantité	Résultat
49	26 février	1/100 ctm ³	10 mars	8 ctm ³	Troubles graves, mort au bout de 3/4 h
54	" "	" "	" "	" "	Prurit, malaise, se couche, se remet au bout de 1 1/4 heure
56	20 janvier	" "	" "	5 "	Troubles graves, mort après 1 1/2 heure
71	" "	" "	" "	" "	Aucun trouble

manifestations anaphylactiques obtenues soit à la suite de l'injection d'euglobulines, de pseudoglobulines ou de sérines.

Comme les tableaux ci-dessus l'indiquent les différents albuminoïdes

du sérum, séparés d'après la méthode d'HOFMEISTER, peuvent servir à hypersensibiliser les cobayes pour une injection massive de sérum de cheval.

D'après nos résultats (contra GAY), les euglobulines ne produisent pas une hypersensibilité plus marquée que celle obtenue à la suite de l'injection sensibilisante soit de pseudoglobulines soit de sérines.

Principe Toxique.

Les travaux de BESREDKA ont établi que pour les sérums le facteur toxique est thermolabile et que les sérums chauffés à 100° durant quelques minutes sont sans action pour l'animal hypersensibilisé.

Les recherches de DE WAELE nous ont appris que la partie dialysable du sérum est dépourvue de toxicité pour le cobaye sensibilisé, tandis que les divers albuminoïdes du sérum séparés par précipitation fractionnée se montrent toxiques. Nous devons remarquer que dans les expériences de DE WAELE les manifestations anaphylactiques étaient toujours très peu marquées : il en résultait qu'il était difficile de juger de la toxicité relative de ces divers albuminoïdes. En nous plaçant dans des conditions plus favorables pour produire l'hypersensibilité, nous espérons obtenir des renseignements plus précis sur cette toxicité relative.

C'est dans ce but que nous avons refait les expériences de DE WAELE et cela en nous servant d'animaux sensibilisés avec le mélange d'une trace de sérum avec une minime quantité de toxine diphtérique (contrôle des sérums).

Cette façon d'hypersensibiliser est certainement à préférer à la sensibilisation avec les doses plutôt massives. Il est vrai, l'hypersensibilité s'établit à la suite d'une injection préparatoire plutôt forte, mais cette hypersensibilisation n'est certainement pas favorable : l'anaphylaxie est d'ordinaire peu marquée et souvent elle est incertaine. Ensuite, pour ce qui concerne les animaux resensibilisés dont on se sert pour de semblables expériences, nous tenons à faire remarquer que cette resensibilisation (resensibilisation spontanée des animaux immunisés) peut se faire, mais que cette anaphylaxie est toujours très incertaine et qu'il est difficile de dire à quel moment la plupart de ces animaux sont devenus à nouveau hypersensibles; en d'autres mots les animaux resensibilisés ne sont pas favorables à ces expériences.

A. — Albuminoïdes de sérum.

Nous injectons à des cobayes ayant servi au contrôle des sérums une dose massive soit d'euglobuline, soit de pseudoglobuline, soit de sérine. Cette injection massive se fait par voie intrapéritonéale.

Comme les tableaux ci-dessous l'indiquent, les diverses substances albumineuses du sérum, isolées d'après le procédé d'Hofmeister, sont toxiques pour les cobayes hypersensibles. D'après nos résultats, les pseudoglobulines sont moins toxiques que les euglobulines et les sérines.

Dans toutes nos expériences les manifestations anaphylactiques ont toujours été moins graves à la suite d'une injection massive de pseudoglobuline qu'après l'administration d'une dose massive d'une des 2 autres substances albumineuses du sérum. Si nos expériences sont jusqu'à présent encore trop peu répétées, pour exprimer d'une manière sûre, la toxicité relative des divers albuminoïdes du sérum, elles permettent certainement de conclure que les euglobulines (contra Gay, ne sont point dépourvues de toxicité anaphylactique.

Pseudoglobulines.

N°	Date de la sensibilisation	Injection massive de pseudoglobulines		
		Date	Quantité	Résultat
54-75	18 août	7 octobre	7 cm ³	Aucun trouble
58-74	10 juillet	" "	5 "	" "
75	1 ^{er} mars	16 mars	" "	Un peu de troubles respiratoires
93	20 février	" "	" "	Troubles respiratoires et parésie, mort le lendemain
19	" "	" "	" "	Un peu de parésie et quelques troubles respiratoires
22	" "	" "	4 "	Troubles respiratoires, se couche

Euglobulines.

N°	Date de la sensibilisation	Injection massive d'euglobulines		
		Date	Quantité	Résultat
4-74	25 août	7 octobre	5 cm ³	Sympt. graves, mort au bout de 1 heure
80-74	22 août	" "	2 "	Prurit, parésie et asphyxie, remis au bout de 3 heures
21-78	20 janvier	10 février	5 "	Sympt. graves, mort le lendemain
98-74	" "	" "	" "	Sympt. de parésie et d'asphyxie
87-70	" "	" "	" "	Pas de symptômes
11-70	" "	16 mars	4 "	Sympt. graves, mort après 1 1/2 h.

Sérines.

N ^o	Date de la sensibilisation	Injection massive de sérines		
		Date	Quantité	Résultat
A	4 juillet	8 octobre	7 cm ³	Sympt. graves, mort au bout de 20 minutes
B	25 août	" "	8 "	Peut être un peu de troubles respiratoires
71	20 février	16 mars	5 "	Sympt. graves, mort au bout de 10 minutes
6	" "	" "	" "	Sympt. graves, mort au bout de 4 heures
57	26 "	" "	" "	Sympt. assez graves de parésie et d'asphyxie, survie
68	" "	24 "	" "	Pas de troubles
47	" "	" "	" "	Pas de manifestations
9	" "	" "	4 "	Parésie et un peu d'asphyxie

B. — Filtrat après saturation par (NH₄)₂SO₄.

Ce filtrat débarrassé du sulfate d'ammonium par dialyse, est tout à fait sans action toxique chez les cobayes hypersensibles.

N ^o	Date de la sensibilisation	Injection massive de filtrat		
		Date	Quantité	Résultat
49-78	10 août	12 septembre	5 cm ³	Aucun symptôme
55-78	" "	" "	" "	" "
7-19	" "	" "	10 "	" "
21-92	20 septembre	5 octobre	1 "	" "

Il résulte de ce résultat que le principe toxique est totalement précipité par le sulfate de NH₄ avec les substances albumineuses du sérum; ce filtrat est donc aussi bien dépourvu d'action toxique que d'action anaphylactisante.

Après cet exposé de nos résultats expérimentaux, nous croyons pouvoir en tirer ces quelques conclusions :

1^o a Le phénomène de l'anaphylaxie est fréquent chez les animaux sensibilisés avec sérum + toxine diphtérique. Les manifestations sont souvent graves.

b/ Pendant la période d'hypersensibilité, on peut rendre les cobayes réfractaires au phénomène, sans produire les troubles anaphylactiques, par des injections intrapéritonéales répétées de faibles doses, surtout quand ces doses sont croissantes. Pendant la période préanaphylactique, on peut empêcher l'hypersensibilité de se produire par une injection massive de sérum. D'après nos résultats la voie hypodermique semble aussi favorable à cette immunisation que la voie intrapéritonéale.

c/ Le phénomène de l'anaphylaxie n'est que d'une spécificité relative; même dans certaines expériences cette spécificité relative n'est pas observée.

d/ L'anaphylaxie héréditaire est assez constante : elle n'est également pas spécifique.

2° *a/* 1° Les substances dialysables du sérum n'hypersensibilisent pas.

2° Le filtrat obtenu après précipitation totale des substances albumineuses du sérum est sans action anaphylactisante.

3° Les divers albuminoïdes du sérum isolés par le procédé d'HOFMEISTER hypersensibilisent, et cela sensiblement tous avec la même intensité, les animaux pour une injection massive de sérum.

b/ 1° Ces mêmes albuminoïdes sont toxiques chez les animaux sensibilisés, mais cela à un degré variable; d'après nos résultats les pseudoglobulines sont les moins toxiques.

Les euglobulines ne sont sûrement pas dépourvues de toxicité anaphylactique.

2° Le filtrat obtenu après précipitation des diverses substances albumineuses du sérum, est sans action toxique pour les cobayes sensibilisés.

Bruxelles, mai 1909.

Handwritten text, likely bleed-through from the reverse side of the page. The text is arranged in several paragraphs, though the handwriting is difficult to decipher due to the quality of the scan. It appears to contain a list or series of entries, possibly names and dates, organized in a structured manner.

Azione della fosforescenza sui preparati al bromuro d'argento in rapporto alla tossicologia del fosforo.

DEL

Dr G. B. VALERI,

Aiuto.

Specialmente i primi autori che si occuparono della tossicologia del fosforo ammettono si possa osservare con grande facilità la fosforescenza dell' alito ORFILA (1) MUNK e LEYDEN (2), dell' urina FALCK (3), del sangue MEIER (4) e del fegato HUSEMANN (5) di individui od animali avvelenati con questo metalloide. Tutti poi i sovra citati autori sono concordi nell' affermare che il vomito è quasi sempre fosforescente.

Però anche nei tempi passati sorse qualche voce discorde e SENFTLEBEN (6) afferma che la fosforescenza dell' urina è una favola e crede che la fosforescenza dell' alito dipenda da qualche pezzetto di fosforo rimasto fra i denti. Dalle esperienze di HERMANN e BRUNNER (7) risulta che iniettando come l'ORFILA (l. c.) olio fosforato nella giugulare non osservasi all'oscuro alcuna fosforescenza dell' alito.

La fosforescenza dell' urina è esclusa pure dagli studi di SCHUCHARDT e KUNKEL (8). Anche dalle ricerche del Prof. TAMASSIA (9) il quale determinò la quantità di fosforo che è necessario aggiungere ad una polenta fatta con 250 grammi di farina perchè la presenza del veleno sia rilevata da chi mangia questo alimento, risulta che occorre una quantità abbastanza rilevante di fosforo perchè si abbia la fosforescenza. Infatti questa si verificò per l'aggiunta di gr. 0,01 di fosforo o di una quantità di pasta badese tale che contenesse un centigrammo di metalloide : quantità minori di fosforo o pasta badese vecchia non diedero fosforescenza.

E gli autori moderni che si occuparono dell'argomento, affermano

che se la fosforescenza in qualche caso si può vedere sia nell'alito, sia nel vomito, di individui avvelenati con fosforo, pure non è costante.

Ho cercato di portare un contributo in questa questione eliminando ogni apprezzamento soggettivo. Mi sono cioè servito, per svelare la fosforescenza dei comuni strati sensibili al bromuro d'argento.

Quantunque sia noto che la luminosità del fosforo è ricca di raggi azzurri e violetti, pur tuttavia, almeno che io mi sappia, questa proprietà non è mai stata utilizzata per determinare colla lastra o carta fotografica al bromuro d'argento, assai sensibili a questi raggi, se o meno una data sostanza in cui si sospetta sia contenuto del fosforo sia o no fosforescente.

Adoperando i suddetti preparati fotografici e servendomi della sola luce emanata dal fosforo lentamente ossidantesi, ho cercato di ottenere la prova sicura ed obbiettiva della fosforescenza. Nelle mie ricerche ho avuto la massima cura di eliminare qualunque azione di gaz o vapori, dei quali molti come risulta dagli studi del COLSON (10), del VIGNON (11), del BETTINI (12) e dell' AUBEL (13) posseggono la proprietà di modificare così lo strato al bromuro d'argento, che dopo lo sviluppo si ottiene una macchia là dove questi vapori hanno agito. Massima cura poi dovevo usare nel caso mio adoperando il fosforo i cui vapori hanno spiccatissimo questo potere (BETTINI, l. c.) tanto che GARDELLA (14) basandosi su questa proprietà propose, per consiglio del Prof. SABBATANI (15) un **metodo** per riconoscere la presenza di fosforo nel vomito. L'A poneva la sostanza in esame in un bicchierino e vi metteva sopra la lastra fotografica colla pellicola in giù. Lasciava così per un certo tempo; sviluppava, fissava e se otteneva una macchia ne deduceva la presenza di fosforo nella sostanza in esame.

Nelle mie ricerche mi sono servito di lastre alla gelatina bromuro d'argento extra rapide (etichetta rossa) della fabbrica Cappelli, sempre della stessa emulsione (9877). Ho usato per sviluppatore l'ossalato ferroso come quello che meno di qualunque altro dà velo grigio o colorato (HASLUGH 16). Preparavo ogni due giorni le soluzioni (una al 30 % di solfato di ferro + 1 % di acido solforico, l'altra di ossalato neutro di potassio pure al 30 %) e le tenevo sempre esposte alla luce in bottiglie ripiene e ben tappate: al momento dell' uso aggiungevo a 75 c.c. di soluzione di ossalato potassico 25 c.c. di soluzione di solfato di ferro.

Tenevo la lastra per 10' nel bagno di sviluppo alla temperatura di 12° C. Se la temperatura era superiore od inferiore a questa, sottraevo od aggiungevo alla durata dello sviluppo presa per unità il 5 % per ogni grado di temperatura. In tal modo, come ha dimostrato HOUDAILLE (17) si può, usando sempre la stessa emulsione e lo stesso sviluppatore esattamente dosato, eliminare l'influenza della temperatura.

Non ho tenuto conto della pressione atmosferica dato che avevo visto

che non si hanno differenze, sviluppando le due metà di una lastra impressionata e quindi tagliata, l'una a pressione normale, e l'altra sotto la campana della macchina pneumatica con pressione molto ridotta.

Fissavo la lastra in una soluzione al 30 % di iposolfito sodico. Per quanto riguarda la disposizione della sostanza in esame ho usato tutte le cautele onde evitare che potessero venire a contatto della lastra vapori di fosforo o di altra natura o gaz capaci di impressionare lo strato al bromuro d'argento.

Perciò ponevo la sostanza in un palloncino chiuso con tappo paraffinato: la lastra era posta sotto o lateralmente al palloncino. Se la posa era breve la eseguivo nel camerino oscuro, la cui luce, data da una finestrina munita di vetri colorati, era stata per prove antecedenti riconosciuta perfettamente inattinica, nel caso che l'esposizione fosse lunga ponevo lastra e palloncino nell'interno di una doppia scatola di cartone, foderata di carta nera onde evitare possibili fenomeni fotochimici (BLAAS e CZERMAK 18). La doppia scatola, e tutti gli apparecchi che mi servivano per le esperienze erano tenuti sempre nel camerino oscuro.

Alcune esperienze furono eseguite a pressione ridotta ed in questo caso ponevo la sostanza in un Erlenmeyer con pippio chiuso alla bocca con tappo paraffinato. Al pippio applicavo il tubo di gomma di una macchina pneumatica con la quale ottenevo la rarefazione dell'aria.

Ho sempre posto al centro della lastra fotografica una strisciolina di carta nera onde poter essere certo, avvenuto lo sviluppo, che lo strato sensibile non fosse stato per avventura velato prima dell'esperienza.

Ho cominciato le mie ricerche osservando il potere attinico della luce emanata dal fosforo giallo alla temperatura di 11°-13° C. ed ho trovato che sottoponendo per due secondi una lastra fotografica al palloncino contenente un piccolo pezzetto di fosforo si ottiene una macchia abbastanza intensa (al n° 1 della I^a tavola è riprodotto il positivo ottenuto da questo negativo); aumentando la posa si ha aumento dell'impressione, infatti con 1' minuto la impressione, della lastra è fortissima, in questo caso anzi il colorito biancastro che si osserva al rovescio della lastra dimostra che la posa fu eccessiva.

La fosforescenza impressiona bene lo strato al bromuro d'argento anche se questo è ad una certa distanza dalla sorgente luminosa: infatti ponendo la lastra a cinque centimetri e mezzo dal fondo di un palloncino contenente tre pezzetti di fosforo giallo del peso di gr. 0,01 l'uno, ho avuto una impressione leggera, ma ben manifesta con una posa di 30" minuti; con lo stesso fosforo, alla stessa distanza, ma con una posa di 5' minuti ottenni una macchia intensissima, la cui tinta bianca vista al rovescio dimostrava che il tempo di esposizione era stato eccessivo.

Provai pure se la *carta al bromuro d'argento* si comportasse nello stesso modo: ho posto per 30" sotto allo stesso palloncino un pezzo di carta al bromuro della Casa Tensi. Ho ottenuto tre macchie nere molto intense.

Da ciò si vede che per queste ricerche serve benissimo anche la carta

al bromuro d'argento, quando si abbia però l'avvertenza di aumentare un po' il tempo di posa.

Ho anche sperimentato se dato che esista fosforescenza fosse, a parità di tempo di esposizione, più energica l'azione dei vapori di fosforo o quella della fosforescenza. Ho posto in un palloncino a largo collo profondo 12 centimetri due pezzetti di fosforo, l'uno del peso di gr. 0,01 e l'altro di gr. 0,005. Posi contemporaneamente per un minuto primo una lastra sopra la bocca colla pellicola in giù e un'altra sotto al palloncino colla pellicola in su. In tale maniera quella superiore risentiva solo l'influenza dei vapori che erano abbondanti, la fosforescenza non poteva agire data la distanza e la brevità della posa. Su quella sottoposta invece agiva solo la luce del fosforo. Durante lo sviluppo la lastra esposta ai vapori mostrava una leggerissima velatura circolare che scomparve dopo il fissaggio, quella invece esposta alla fosforescenza aveva due macchie assai intense. Per ottenere una impressione quasi uguale a queste ho dovuto lasciare la lastra al bromuro esposta per 5' minuti all'azione dei vapori svolti dai due pezzetti di fosforo.

Occorre adunque un tempo assai più lungo perchè i vapori possano agire sullo strato sensibile di quello che non sia necessario per la fosforescenza.

Visto così che la fosforescenza agisce in modo assai energico sugli strati al bromuro d'argento ho provato se mi riuscisse di ottenere impressione della lastra appoggiandola ad un distillatore in cui secondo il processo di Mitscherlich si rendevano luminosi i vapori di fosforo. Questo metodo viene ancora oggi largamente adoperato nella ricerca tossicologica di questo metalloide e lo SPICA (19) in un suo lavoro sulla ricerca chimico-legale del fosforo dice che quando la quantità di sostanza da esaminare sia sufficiente « ne destina una porzioncina alla ricerca sicura e sensibile col processo di Mitscherlich ». Nelle mie ricerche tenevo il pallone in cui era la sostanza in esame ed il primo tratto del tubo all'esterno, tutto il resto nell'interno del camerino oscuro.

Ho fatto distillare del contenuto gastrico di coniglio in cui avevo posto gr. 0,01 di fosforo giallo tagliato in pezzetti piccolissimi. La fosforescenza era assai intensa. Appoggiando per 10" la lastra dove essa era massima, cioè all'inizio del distillatore ho ottenuto dopo lo sviluppo una impressione fortissima che a modo di striscia larga circa 1 centimetro attraversava tutta la lastra.

Appoggiando un'altra lastra per 40" minuti al centro del refrigerante ho avuto una macchia longitudinale intensa, ma meno della prima, fatto dovuto sia alla distanza maggiore dello strato sensibile dalla sorgente luminosa, sia all'assorbimento dei raggi attinici operato dal doppio strato di vetro e dall'acqua interposta.

Col mezzo degli strati sensibili al bromuro d'argento si può adunque (usando il processo del Mitscherlich) ottenere la prova obbiettiva e irrefragabile della fosforescenza.

Da queste esperienze preliminari risulta assai chiaramente che la luminosità del fosforo giallo è capace di impressionare in modo assai intenso la lastra fotografica: bastano infatti tempi di posa assai brevi, 2" minuti alla distanza di due millimetri e 30" minuti a quella di cinque centimetri perchè si abbia impressione notevole della lastra fotografica. Anche la luce dei vapori di fosforo (processo del Mitscherlich) resi luminosi dalla incompleta ossidazione impressiona in modo fortissimo lo strato sensibile al bromuro d'argento con una esposizione assai breve (10"). Da tutto ciò consegue in modo logico che se si appoggia una lastra ad un pallone contenente sostanze, che diano anche minima anche incerta a fosforescenza, il preparato d'argento sviluppato la mostrerà in modo sicuro. Bisogna bene inteso avere tutte le precauzioni onde evitare qualunque azione di gaz o di vapori sullo strato sensibile.

Messa così in evidenza la grande sensibilità dei preparati al bromuro d'argento per la fosforescenza ho studiato come si comportassero, riguardo a questo fenomeno, a pressione normale, le sostanze contenenti fosforo che più comunemente sono causa di avvelenamento. Per brevità riassumo nella seguente tabella le esperienze in proposito.

N.	Sostanza.	Tempo di posa	Temperatura dello sviluppatore.	Durata dello sviluppo.	Risultati.
1	Acqua di fosforo	80' m.	12°	10' m.	Nessuna impressione della lastra.
2	Fosforo giallo immerso in acqua	1 ora	12°	10' m	" " " "
3	Olio fosforato al 5 ‰	2 ore	11°	10' 30"	" " " "
4	Pasta badese	2' m.	11°	10' 30"	Leggera impressione nei punti corrispondenti ai pezzetti di pasta.
5	Capocchie di cerini (Fabbrica Baschiera)	1 ora	12°	10'	Nessuna impressione della lastra.
6	Capocchie di cerini (Fabbrica de Medici)	1 ora	12°	10'	" " " "
7	Fiammiferi di legno a capocchia nera	30' m	13°	9' 30"	" " " "
8	Fiammiferi di legno a capocchia argentea	30 m'	12°	10'	" " " "

Dalle esperienze sovraesposte si ricava che a pressione normale e temperatura di 11°-13° C. assai difficilmente si ha fosforescenza anche minima, quando il fosforo sia sciolto ad unito ed altre sostanze; solo la pasta badese in cui questo metalloide in parte è sciolto in parte mescolato dà leggera fosforescenza. Basta il fatto che il fosforo sia completamente immerso nell'acqua per impedire la fosforescenza.

Già da lungo tempo (VON MARUM nel 1798) è stato osservato che la fosforescenza si rende più intensa col diminuire della pressione o coll'

aumentare della temperatura, e diminuisce e scompare se la temperatura si abbassa oltre un certo limite (PICTET e ALTSCHUL (20), A. e L. LUMIÈRE (21). Non mi parve opportuno di fare ricerche elevando la temperatura perchè si sà dagli studi del COLSON (22) che il calore può velare la lastra al bromuro d'argento anche asciutta, pensai invece di diminuire la pressione e di provare come si comportassero in questo caso le sostanze su cui avevo sperimentato a pressione normale.

Provai prima di tutto gli effetti della rarefazione dell'aria sul fosforo giallo.

Posi tre pezzetti di fosforo del peso di circa gr. 0,005 l'uno in un Erlenmeyer con pippio che chiusi con tappo paraffinato. Sottoposi per 1' minuto una lastra. — Noto che lo spessore del vetro ed il fondo del recipiente un po concavo portavano il fosforo alla distanza di 1 centimetro dallo strato sensibile. — Ottenni una macchia assai intensa ed altre due molto più leggere. Quindi diminuì la pressione e tenni esposta un'altra lastra pure per 1' minuto. In questa seconda prova si osservano tre macchie una intensissima e le altre due pure assai intense.

Resta adunque anche in tal modo riconfermato che la diminuzione della pressione aumenta l'intensità della fosforescenza.

Dopo questa prova studiai altre sostanze, di cui riassumo il comportamento nella tabella seguente :

N.	Sostanza.	Tempo di posa.	Temperatura dello sviluppatore.	Durata dello sviluppo.	Risultati
1	Acqua di fosforo	2' m.	12°	10' m.	Impressione abbastanza intensa.
2	Fosforo giallo immerso in acqua	2' m.	12°	10'	Impressione intensa.
3	Olio fosforato al 5 % ₁₀₀	1'	11°	10' 30''	Intensissima impressione circolare corrispondente al fondo della bevuta.
4	Pasta badese	1'	11°	10' 30''	Tre macchie assai intense corrispondenti ai pezzetti di pasta.
5	Capocchie di cerini (fabbrica Baschiera)	5'	11°	10' 30''	Nessuna impressione.
6	Capocchie di cerini (fabbrica de Medici)	5'	11°	10' 30''	» »
7	Fiammiferi di legno a capocchia nera	5'	13°	9' 30''	» »
8	Fiammiferi di legno a capocchia argentea	2'	12°	10'	Impressione intensa nei punti corrispondenti alle capocchie.

Risulta adunque che fatta eccezione per le capocchie dei cerini e per quelle nere dei fiammiferi di legno, la diminuzione di pressione portò un aumento della fosforescenza (pasta badese), o la provocò addirittura (fosforo immerso in acqua, acqua di fosforo, olio fosforato,

capocchie argentee dei fiammiferi di legno). Infatti con tempi di posa molto più brevi che a pressione normale si ebbe impressione notevole dello strato al bromuro d'argento e ciò in special modo per l'olio fosforato.

Fotografia della fosforescenza.

Potei anche ottenere la fotografia del fosforo giallo operando in un ambiente perfettamente oscuro. Ho usato per queste ricerche una comune camera fotografica munita di obbiettivo Ross molto luminoso. Mettevo a fuoco il fosforo, che tagliato in piccoli pezzi era appoggiato ad un vetro nero, servendomi di una fiamma a gaz che spegnevo dopo eseguita questa operazione. Con una posa di 15' minuti ho ottenuta una fotografia assai nitida, a grandezza naturale del fosforo, o per meglio dire della fosforescenza da esso emanata. La fotografia suddetta è riprodotta nella tavola III^a al n. 1.

Visto in tal modo che la luce del fosforo è capace di dare l'immagine sulla lastra fotografica, ho cercato di vedere se fosse possibile ottenere la fotografia, del distillatore, o di parte di esso, reso fosforescente dai vapori di questo metalloide (processo di MITSCHERLICH). Anche in questo caso mettevo a fuoco servendomi di una fiamma a gaz che poi spegnevo. Ho trovato che si può bensì ottenere la fotografia specialmente della parte dell'apparecchio non ricoperta dal manicotto a circolazione d'acqua (v. esp. II^a, p. 442), ma che occorre che la fosforescenza sia molto intensa e che duri a lungo. Bisogna posare per un tempo piuttosto considerevole e sviluppare poi la lastra con un rivelatore organico energico; per cui riesce più pratico e comodo il metodo di appoggiare la lastra nei punti dell'apparecchio che sono o sembrano fosforescenti perchè in questo caso con pose brevi e senza bisogno di speciali apparecchi fotografici si può ottenere la prova certa della fosforescenza dei vapori.

Ricerche tossicologiche.

Studiai infine — sempre servendomi della lastra fotografica al bromuro d'argento come mezzo atto a rivelare la fosforescenza — come si comportassero riguardo a questo fatto, il contenuto gastrico e gli organi di animali avvelenati con fosforo. Ho eseguito le esperienze sia sulle sostanze tal quali, a pressione normale e ridotta, sia distillandole col processo del MITSCHERLICH. Sezionavo gli animali nel camerino oscuro servendomi della luce rossa e tenevo i visceri e i recipienti di vetro all'oscuro fino al momento di usarli per le esperienze.

Esperienza I^a.

Coniglio ♂ kgr. 1,500.

10-II-09.	gr. 0,005	di fosforo	sciolto in olio	al 5 ‰	colla sonda gastrica.
12-II	gr. 0,005	»	»	»	»
13-II	gr. 0,01	»	»	»	»
14-II	gr. 0,02	»	»	»	»

Alle ore 18 l'animale muore. All'autopsia il fatto più rilevante è la grave degenerazione grassa del fegato.

Sottoposi per due ore e mezza una lastra fotografica ad un Erlenmeyer con pippio chiuso con tappo paraffinato in cui erano quattro masserelle di contenuto gastrico del peso complessivo di tre grammi. Allo sviluppo la lastra non mostrò alcuna impressione. Rarefacendo l'aria in modo notevole ottenni in 10' minuti velatura minima di un'altra lastra fotografica. Disponendo le cose nello stesso modo, ma mettendo invece un po' di fegato tagliato in piccoli pezzi dopo due ore di posa la lastra si mostrò perfettamente vergine, riducendo la pressione e posando 10' minuti il risultato fu pure negativo, e così pure riuscì negativo mettendo un po' di sangue e lasciando esposta la lastra per 12 ore a pressione normale e per 10' minuti e pressione ridotta.

Esperienza II^a.

Ad un coniglio del peso di kgr. 2,800 adoperato poco prima per una esperienza di vivisezione e già in cattivissime condizioni somministro col mezzo della sonda gastrica 10 cc. di olio fosforato (= gr. 0,05 di fosforo).

Doppo mezz'ora l'animale muore.

Lo stomaco contiene 108 grammi di sostanza poltacea, esalante intenso odore di fosforo che mescolo con cura.

Pongo nel fondo di un Erlenmeyer con pippio chiuso alla bocca con tappo paraffinato sei masserelle di contenuto gastrico del peso complessivo di quattro grammi. Sottopongo per 5' minuti una lastra che poi sviluppata e fissata non mostra alcuna velatura.

Allo stesso recipiente, ma rarefacendo l'aria colla macchina pneumatica, sottopongo per 1' minuto un'altra lastra fotografica (In questa esperienza la fosforescenza era tanto piccola che mentre a me sembrava in modo certo di vederla, un'altra persona che era nel camerino oscuro asseriva di non riuscire a rilevare alcun fenomeno luminoso.) La lastra sviluppata mostrò delle intense macchie corrispondenti ai punti dove nell'interno della bevuta erano i pezzetti di contenuto gastrico. Da questo negativo ottenni il positivo riprodotto al n. 2 della I^a tavola. (La fascia nera è data dalla strisciolina di carta posta sopra lo strato sensibile, la macchia circolare al centro è data da un circolo uguale smerigliato che esisteva al fondo dell'Erlenmeyer).

Anche in questo caso adunque, in cui l'olio fosforato non era stato assorbito, sebbene esso fosse intimamente mescolato al contenuto gastrico, rarefacendo l'aria diede fosforescenza leggerissima sì, ma svelabile in modo certo colla lastra fotografica.

Mi pare che questa esperienza sia interessante per il fatto che il vomito di individui avvelenati per olio fosforato si deve presso a poco

trovare in condizioni analoghe : operando quindi sul vomito nel modo sopra descritto si deve poter riuscire ad ottenere la prova conservabile della fosforescenza.

Ho quindi distillato (processo del Mitscherlich) un quarto del contenuto gastrico (gr. 27). La fosforescenza dell'apparecchio era assai intensa specialmente nella parte non ricoperta dal refrigerante. Ottenni impressione fortissima appoggiando per 10" minuti una lastra fotografica al tubo.

Potei pure in questo caso ottenere (sempre beninteso all'oscuro) la fotografia della parte più luminosa dell'apparecchio con una posa di 15' minuti. La *figura 2 della III^a tavola* riproduce la fotografia ottenuta in questa esperienza.

Esperienza III^a.

Cane kgr. 4.

2 marzo 1909.

h. 17. cc. 20 di olio fosforato al 5 ‰ colla sonda gastrica (= gr. 0,1 di fosforo).

h. 21 condizioni normali.

3 marzo.

h. 8. L'animale è abbattuto si regge a stento -- non ha vomitato.

h. 12. Stesse condizioni.

h. 17. Iniez. sottocutanea di gr. 0,005 di aconitina.

h. 17.10. Morte.

Autopsia. — Eseguita subito dopo la morte. Il cuore in diastole è ripieno di sangue liquido di colorito oscuro. Lo stomaco contiene poca sostanza : la mucosa ricoperta da uno spesso strato di catarro assai aderente è arrossata e presenta quà e là qualche piccola emorragia sotto mucosa. Il fegato, la milza, i reni nulla presentano di anormale all'esame macroscopico.

Il contenuto gastrico, quello intestinale, il fegato ed il sangue talquali, non danno nemmeno con pose lunghe, sia a pressione normale che ridotta, impressione alcuna della lastra fotografica. Da ciò si vede che neanche in questo caso in cui si ebbe rapido avvelenamento vi era fosforo libero nel sangue. Questo risultato concorda con quello ottenuto con altro metodo di ricerca dal Prof. Sabbatani e dai suoi allievi (l. c.).

Distillo, secondo il processo del Mitscherlich, il contenuto gastrico, la parete dello stomaco ed un pó del contenuto della prima porzione dell'intestino tenue. Si osserva fosforescenza leggera. Appoggiando al tubo, in cui si rendevano fosforescenti i vapori, una lastra al bromuro d'argento per 30" minuti, ottengo una impressione abbastanza intensa (la positiva è riprodotta al n. 1 della II^a tavola).

Pongo poi a distillare — sempre secondo il suddetto processo — trenta grammi di fegato e venti grammi di sangue. La fosforescenza è più forte che nel caso precedente e la lastra appoggiata al tubo per 15" minuti mostra dopo lo sviluppo e fissaggio una macchia assai intensa (*v. n. 2 della II^a tavola*).

Dalle esperienze eseguite sugli animali avvelenati con olio fosforato risulta che pure servendosi del sensibilissimo strato al bromuro d'argento

non si rileva a pressione normale fosforescenza alcuna nè degli organi nè del contenuto gastrico tal quali. La fosforescenza si può invece osservare nel contenuto dello stomaco, rarefacendo l'aria, nel caso che non sia passato lungo tempo dall'assunzione dell'olio e che quindi esso abbia avuto tempo di essere eliminato dallo stomaco. Distillando il contenuto gastrico o gli organi, col processo del Mitscherlich si può ottenere l'impressione della lastra fotografica anche quando la fosforescenza sia minima.

Conclusioni.

Riassumendo i risultati delle mie esperienze posso dire :

1. Che i preparati fotografici al bromuro d'argento mostrano una grandissima sensibilità per la fosforescenza del fosforo giallo.
2. Che il fosforo quando è sciolto od unito ad altre sostanze — acqua di fosforo, olio fosforato, capocchie di cerini e di fiammiferi di legno — a pressione normale e temperatura di 11° - 13° C. non dà impressione dello strato al bromuro d'argento.
3. Che invece il fosforo sciolto o sospeso (acqua di fosforo, olio fosforato, fiammiferi di legno a capocchia argentea) impressiona la lastra fotografica, quindi diventa fosforescente, rarefacendo l'aria.
4. Che si può, utilizzando la luce emanata dal tubo entro cui passano vapori fosforescenti (processo del Mitscherlich), ottenere l'impressione della lastra fotografica appoggiandola anche per un tempo assai breve al tubo stesso.
5. Che usando un comune apparecchio fotografico, purchè munito di obbiettivo luminoso si può in ambiente perfettamente oscuro, ottenere la fotografia del fosforo, dei mezzi fosforescenti e del distillatore in cui passano vapori contenenti fosforo.
6. Che non si ha fosforescenza neanche apprezzabile dal sensibilissimo strato al bromuro d'argento negli organi e nel sangue tal quali di animali avvelenati con olio fosforato e ciò sia a pressione normale che ridotta.
7. Che se l'olio fosforato è mescolato al contenuto gastrico si può avere forte impressione della lastra rarefacendo l'aria.
8. Che distillando — processo del Mitscherlich — sia il contenuto gastrico, sia il sangue ed il fegato di animali avvelenati con olio fosforato dato per bocca, si può con tutta facilità ottenere l'impressione della lastra fotografica applicata sul tubo del refrigerante anche se la fosforescenza è minima : se essa poi è intensa allora si può ottenere anche la fotografia della parte più luminosa dell'apparecchio.

Da tutto ciò risulta adunque che si può facilmente, usando lastre o carta al

bromuro d'argento, avere la prova obbiettiva, certa, conservabile della fosforescenza anche in quei casi in cui essa sia tanto piccola da lasciare incerto l'osservatore.

* * *

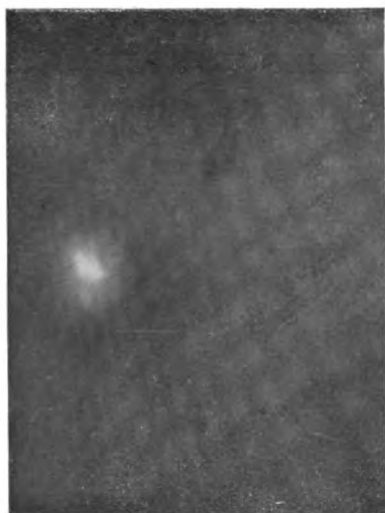
All' Illustre mio Maestro Prof. Marfori che mi fu guida in queste ricerche rivolgo i miei più vivi ringraziamenti.

Bibliografia.

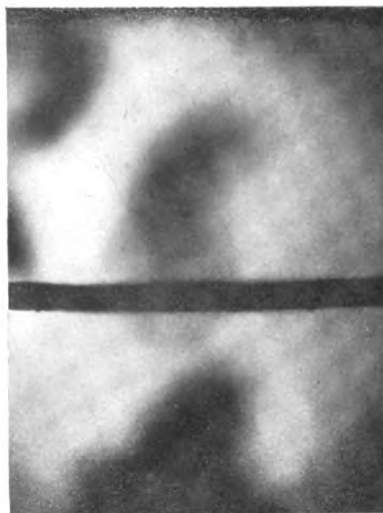
- 1 ORFILA : Trattato dei veleni. T. I, p. 188-189, trad. Ottaviani, 1817.
- 2 MUNK u. LEYDEN : *Die acute Phosphorvergiftung*. Berlin 1865, bei Hirschwald. S. 52.
- 3 FAICK, NOTHNAGEL u. ROSSBACH : Hand. d. Pharmakol., 1894, S. 248 (citato da VÁCLAV PLAVEC — *Die Phosphorvergiftung und Wirkung des Terpinöls auf den resorbirten Phosphor* — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLVIII, n. 10, p. 150, a. 1902.
- 4 MEIER : *Der Phosphor in seiner Wirkung auf den thierischen Körper als Arzneimittel und als Gift*. Casper's Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin. 1860. XVIII. S. 185.
- 5 HUSEMANN u. MARMÉ : Gotting Nachr., 1866, p. 164.
- 6 SENFTLEBEN : *Ueber die Erscheinungen und den anatomischen Befund bei der Phosphorvergiftung*. Virchow's Arch. Bd. XXXVI, p. 520, 1866.
- 7 HERMANN u. BRUNNER : *Ein Versuch zur Lehre von der acuten Phosphorvergiftung*. Pflüger's Arch. Bd. III^o, S. 1, 1870.
- 8 SCHUCHARDT u. KUNKEL : Hand. d. Toxik. 1899 (cit. da VÁCLAV PLAVEC).
9. TAMASSIA : *Sulla possibile occultazione del fosforo*. Rivista sperimentale di Freniatria e di Med. Legale, a. XI^o, Fasc. II^o-III^o, p. 146, a. 1885.
- 10 COLSON : *Action du zinc sur la plaque photographique*. Comptes rendus de l'Académie de sciences. T. 123, p. 49. Juillet-septembre 1896.
- 11 VIGNON : *Formation d'images negatives par l'action de certaines vapeurs*. Bull. de l'Acad. de Sc. de Paris. T. XVII n. 18. Mai 1903.
- 12 BETTINI : *Azione dei metalli e di altre sostanze sul bromuro d'argento*. Bull. d. Soc. Fot. Italiana. a XV, fasc. III-IV, p. 65-121, a 1903.
- 13 AUBEL : *Sur quelques corps impressionnant la plaque photographique*. Comptes rendus de l'Académie de Sciences. T. 138, p. 961, avril-juin 1904.
- 14 GARDELLA : *Riconoscimento del fosforo mediante la lastra fotografica*. Arch. di Psichiatria e Medicina legale a XXIX, fasc. III, 1908.

- 15 SABBATANI : *Riconoscimento del fosforo con lastra fotografica ed applicazioni*. Bollettino della Società Medica di Parma. — Anno I^a, Serie II^a, p. 174. Novembre-Dicembre 1908. — *Ricerca del fosforo colla lastra fotografica*. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei vol. XVIII, serie 5^a, 1^o sem., fasc. 9^o. Seduta 2 maggio 1909.
- 16 HASLUCH : *La fotografia*, trad. Sacco. Un. Tip. Ed. Torino, 1905.
- 17 HOUDAILLE : *Influenza della temperatura e del tempo di posa sulla natura dell'immagine*. Arch. de Photographie, n. 6, 1904 (ref. nel Bull. d. Soc. Fot. It. n. 7-8, p. 279 a 1905).
- 18 BLAAS u. CZERMAK : *Ueber auffallende, durch die photographische Platte erkennbare Erscheinungen*. Physikalische Zeitschrift, Jahrgang V^a, No. 13, S. 363. 1904.
- 19 SPICA : *Sul dosamento del fosforo nelle ricerche chimico legali*. Atti e memorie della R^a Acc. di Lettere, Scienze ed Arti in Padova, a CCXCV, vol. X^o, p. 185, 1893-94.
- 20 PICTET u. ALTSCHUL : *Ueber das Verhalten der Phosphoreszenzerscheinungen bei sehr tiefen Temperaturen*. Zeitschrift für physikalische Chemie. Bd. 15, p. 386 a 1904.
- 21 LUMIERE A. e L. : *Influence des températures très basses sur la phosphorescence*. Comptes rendus de l'Académie de Sciences. T. 128, janv.-mars 1899, p. 549.
- 22 COLSON, citato da NAMIAS : *Manuale di Chimica Fotografica*, II^a ed I^o vol., p. 278. Milano 1901.

Padova, Aprile 1909.

Tavola I^a.

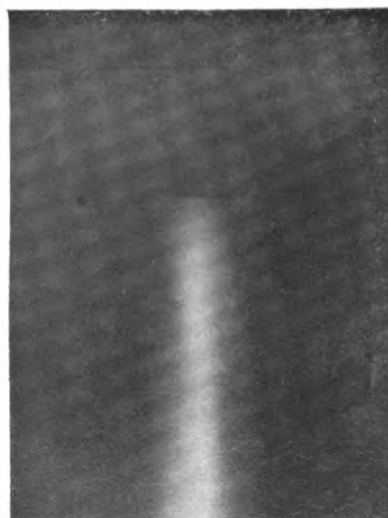
N. 1. — Fosforo giallo, Posa 2" minuti, (v. pag. 437).



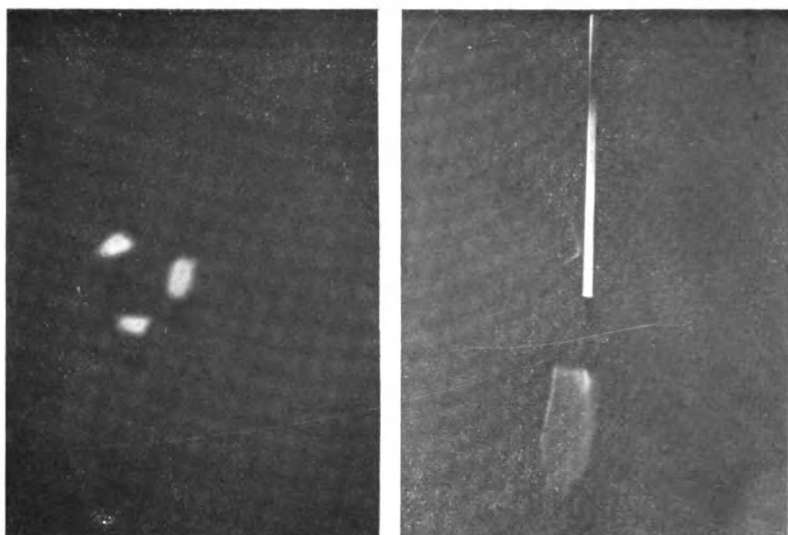
N. 2. — Olio fosforato al 5 ‰ mescolato a contenuto gastrico. Pressione ridotta. Posa 1' minuto (v. esp. II, pag. 442).

Tavola II^a.

N. 1. — Vapori fosforescenti (proc. del Mitscherlich). Contenuto gastrico di cane avvelenato con olio fosforato (v. esp. III, pag. 443). Posa 30" minuti.



N. 2. — Vapori fosforescenti (proc. del Mitscherlich). Fegato e sangue dello stesso animale del n. 1. Posa 15" minuti.

Tavola III^a.

Fotografia della osforescenza.

N. 1. — Fosforo giallo (grandezza naturale). Posa 15' minuti (v. pag. 441).

N. 2. — Distillatore con vapori fosforescenti (v. esp. II^a, pag. 443).

**Des modifications du sang chez le cobaye
sous l'influence de la toxine diphtérique
et du sérum antidiphtérique,**

PAR

ALBERT MARIQUE.

I. — Introduction.

S'il est une infection fréquente, étudiée, dont le sérum antitoxique ait fait ses preuves, c'est bien la diphtérie; et cependant peu de maladies ont donné lieu à des examens hématologiques plus discordants, qu'il s'agisse de la diphtérie humaine ou de la diphtérie expérimentale. Tandis que les travaux cliniques, les analyses d'hôpital, relatifs à la diphtérie de l'enfant, sont très nombreux (et contradictoires), les recherches pratiquées chez l'animal sont beaucoup plus rares. La littérature concernant ces travaux de laboratoire mérite d'être examinée avec quelque détail.

Pour rendre plus clair cet aperçu critique des résultats de l'examen du sang au cours de la diphtérie expérimentale, j'envisagerai successivement l'intoxication diphtérique sans intervention thérapeutique, l'action du sérum antidiphtérique sur l'animal normal et la diphtérie expérimentale modifiée par le sérum.

A/ Intoxication diphtérique sans intervention thérapeutique.

a/ Doses mortelles.

En 1894, GABRITSCHESKY (1), à la suite d'injections de cultures diphtériques, trouve une leucocytose atteignant progressivement son

(1) GABRITSCHESKY : *Leucocytose dans la diphtérie*. Annales de l'Institut Pasteur, 1894, t. VIII, p. 673.

maximum quelques heures avant la mort. Chez deux lapins ayant reçu chacun 0,5 c.c. de culture de bacilles diphtériques, la mort survint en trois jours. Dans l'un des cas, les leucocytes augmentèrent régulièrement jusqu'à la mort; partis de 9100, ils atteignent 36600. Dans l'autre cas, partant de 9000, ils montèrent à 26600 en 48 heures, pour redescendre à 20000 le dernier jour.

CHATENAY (1) emploie la toxine diphtérique. Il l'injecte à trois lapins à des doses diverses et uniques, de façon que l'un meure en onze jours, le deuxième en quatre jours, le troisième en trente deux heures. Dans l'intoxication lente, il constate des oscillations dans le nombre des leucocytes; ceux-ci varient de 5000 à 13800. Dans l'intoxication de rapidité moyenne, après une hypoleucocytose initiale, surviennent des oscillations de 3500 à 14000. Dans l'intoxication rapide, il se produit, après quelques oscillations, une hypoleucocytose progressive.

NICOLAS et COURMONT (2) reprennent ces recherches et injectent aussi des doses mortelles de toxine. D'après eux, du moment où la dose est rapidement mortelle, la quantité de toxine injectée (que ce soit 1 c.c. ou 5 c.c.) n'a guère d'influence sur les variations de la leucocytose. Dans quatre expériences, après une légère hypoleucocytose de peu de durée, survient une hyperleucocytose; mais les variations ne sont guère probantes, car on en observe de semblables chez un lapin témoin (3000 à 14000 globules blancs). Dans deux expériences seulement, la leucocytose s'est élevée à des chiffres considérables (40000, 89000) peu de temps avant la mort.

BESREDKA (3) prétend que cette hyperleucocytose, si marquée peu de temps avant la mort, n'est qu'apparente: ce n'est pas la leucocytose totale qu'il faut considérer, mais le nombre des polynucléaires. Après une injection de toxine, dit-il, les polynucléaires restent stationnaires ou même diminuent pendant cinq ou six heures; ils augmentent ensuite de plus en plus rapidement pour atteindre un maximum 14 à 16 heures après l'inoculation, puis ils diminuent plus vite encore pour atteindre un minimum avant la mort.

PARIS (4) obtient chez le lapin des résultats tout à fait contradictoires, tantôt hyperleucocytose prématurée, tantôt hypoleucocytose tardive.

(1) CHATENAY : *Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines*. Thèse de Paris 1894.

(2) NICOLAS et COURMONT : a) *Étude de la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphtérique*. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1897, t. 49, p. 526.

b) *A propos de la leucocytose dans la diphtérie*. Archives de Médecine expérimentale, 1897, t. X, p. 592.

(3) BESREDKA : *De la leucocytose dans la diphtérie*. Annales de l'institut Pasteur, 1898, t. XII, p. 305.

(4) PARIS : *Contribution à l'étude des modifications sanguines chez l'enfant diphtérique traité par le sérum antidiphtérique*. (Résistance globulaire). Thèse de Paris 1903.

b/ Doses non mortelles.

SIMON⁽¹⁾ n'a pas recours aux doses mortelles; il obtient ainsi, par injection de toxine, une infection expérimentale qu'il divise en trois stades caractérisés par les symptômes suivants :

1^{er} stade, premières heures : incubation. Hypoleucocytose portant sur toutes les variétés de leucocytes. Légère hypoglobulie.

2^e stade, fin du premier jour et jours suivants : invasion et période d'état. Hyperleucocytose, hyperpolynucléose, apparition possible d'hématies nucléées, maintien du taux des hématies.

3^e stade, convalescence, à partir du 12^e jour. Leucocytose normale, mononucléose, éosinophilie, hypoglobulie, anémie.

NICOLAS et COURMONT avaient aussi trouvé dans les intoxications légères une hyperleucocytose (2 à 4 fois au-dessus de la normale) d'une façon à peu près constante et BESREDRA avait fait remarquer que si, dans certains de ces cas, le chiffre total des leucocytes descendait momentanément jusqu'à la normale et même en dessous, les polynucléaires restaient toujours en proportion exagérée.

Au point de vue des globules rouges, les expérimentateurs sont très sobres de détails. Comme on l'a vu plus haut, SIMON note une hypoglobulie au début, puis, pendant la période d'état, l'apparition d'hématies nucléées. C'est aussi ce que constate PARIS (diminution du nombre des hématies, réaction normoblastique) sans qu'il puisse établir une relation entre ces réactions et la dose de toxine. Ces poussées d'hématies nucléées se produisent d'ailleurs au début de septicémies expérimentales diverses, ainsi que l'a démontré DOMINICI⁽²⁾.

PARIS est le seul qui ait mesuré la résistance globulaire. D'après lui, les lapins ayant reçu de la toxine diphtérique en injection intrapéritonéale, présentent déjà au bout de trois quarts d'heure une diminution de R_1 , qui de 39-42, chiffre normal, remonte à 45-50.

R_2 , au même moment, présente également un déplacement dans le même sens, mais moins constant et généralement moins accentué. Cinq à six heures et même vingt-quatre heures plus tard, on retrouve les mêmes chiffres, quelquefois des chiffres plus forts. ⁽³⁾

(1) SIMON : *Action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur le sang et les organes hématopoïétiques*. Archives de médecine expérimentale 1903, t. XV, p. 763.

(2) DOMINICI : *Globules rouges et infection*. Archives de médecine expérimentale, 1902, t. XIV, p. 681.

(3) R_1 : Résistance minima, solution où commence la destruction globulaire. R_2 solution où le sang paraît laqué.

B/ *Action du serum antidiphthérique sur l'animal normal.*

La littérature relative à cette question comporte de nombreux travaux, publiés en russe, dont, pour ce motif, je suis obligé de copier le résumé dans le mémoire de KUCHARZEWSKI (1) :

« KOSOROTOFF : injection de 1000 unités à trois lapins. L'auteur injecta cette dose en deux portions et examina les oscillations de la température, du nombre des érythrocytes et des leucocytes. Il trouve une diminution du nombre des érythrocytes, une augmentation des leucocytes.

VLAJEFF (cobayes, pigeons, petits chats) : augmentation des leucocytes persévérant pendant un ou deux jours; parfois le nombre des leucocytes est doublé. Le nombre des mononucléaires diminue, celui des polynucléaires augmente. Pour ce qui concerne les hématies, le sérum administré en injection hypodermique, à dose de plus de 10 c.c., fait diminuer le nombre des hématies; les doses inférieures à 10 c.c. n'exercent guère d'action même si l'on répète l'injection au bout de 24 heures.

GOUNDOBIN trouve au bout de 24 heures une hyperleucocytose, au bout de 48 heures le retour à la normale. »

GABRITSCHESKI, d'après deux expériences, mentionne que, chez les lapins, le sérum augmente le nombre des leucocytes dans les 24 premières heures.

Dix expériences pratiquées sur les lapins permettent à KUCHARZEWSKI d'arriver aux conclusions suivantes : « Le sérum abaisse la quantité d'hémoglobine et le nombre des hématies, phénomène à peu près constant, plus marqué avec les fortes doses et durant peu.

Le poids spécifique du sang ne présente pas de modifications constantes. Les petites doses de sérum antidiphthérique (0,4 à 1,0) ne provoquent aucune modification des leucocytes.

Après l'injection de doses plus fortes, on constate une hyperleucocytose plus considérable avec des oscillations dans le nombre des leucocytes. Cette réaction leucocytaire dure quelques jours, ensuite le nombre des leucocytes revient à son état normal. Après l'injection de petites doses, les différentes variétés de leucocytes n'ont subi aucune modification quantitative; après l'injection de doses plus considérables on observe une augmentation du nombre des lymphocytes, ces modifications ne sont toutefois pas considérables. La température du corps ne subit pas de modifications notables. Le poids du corps s'abaisse plus ou moins. Aucune altération de l'état général ne survient même après les fortes doses. »

(1) KUCHARZEWSKI : *Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval*. Archives internationales de pharmacodynamie, 1904, t. XIII, p. 117-142.

SIMON arrive à des résultats un peu différents. D'après lui, après injection de sérum, le chiffre des globules rouges reste normal ou augmente pendant les premières heures; mais à cela succède une hypoglobulie dès le deuxième ou troisième jour. Quant à ce qui concerne les leucocytes, leur augmentation est manifeste dès la première heure et croît jusqu'à un maximum qu'ils atteignent en 24 heures; puis une chute en lysis les ramène aux chiffres normaux vers le 3^e ou le 4^e jour.

La courbe des polynucléaires suit celle de la leucocytose totale. SIMON compare cette évolution à celle de la diphtérie expérimentale atténuée (voir plus haut) qu'elle reproduirait en raccourci, la première évoluant en 4-5 jours, la seconde en 12 ou 15.

PARIS obtient avec des doses faibles de sérum (5 c.c.) chez le lapin, d'abord une hypoleucocytose, puis une hyperleucocytose modérée au bout de six heures, et enfin retour à la normale au bout de vingt-quatre heures. Le nombre des polynucléaires est augmenté dès le premier quart d'heure, et reste tel, même après le retour à la normale du nombre total des leucocytes.

L'injection des doses moyennes de sérum (10 c.c.) s'accompagne d'hyperleucocytose et d'hyperpolynucléose; au bout de vingt-quatre heures il y a leucocytose normale avec légère mononucléose.

Enfin les doses fortes donnent la courbe suivante :

1^o Hypoleucocytose avec légère polynucléose relative; 2^o au bout de quatre heures hyperleucocytose et polynucléose; 3^o même état après 24 heures.

Quant aux éléments rouges, quelle que soit la dose, il y a hypoglobulie, puis au bout de 2 à 6 heures, hyperglobulie, enfin après 24 heures hyperglobulie (sauf chez les animaux ayant reçu 20 c.c. de sérum).

Au point de vue de la résistance, PARIS a observé immédiatement après l'injection une diminution très sensible de R_1 (47-50 au lieu de 39-40) et une diminution moindre de R_2 . Trois à six heures plus tard R_1 tendait à redevenir normal, mais R_2 restait encore diminué. Enfin au bout de 24 heures, R_1 et R_2 étaient sensiblement normaux.

c/ Diphtérie expérimentale modifiée par le sérum

GABRITSCHESKY n'a pas observé de modifications de la leucocytose après l'injection de sérum à 5 lapins intoxiqués.

BESREDKA au contraire, après inoculation de doses mortelles de toxine puis de sérum, constate que la marche des polynucléaires n'a plus la forme parabolique à maximum unique, mais qu'elle montre des oscillations assez notables, toujours au-dessus de la normale, oscillations qui

durent pendant les 12 ou 15 jours de maladie et dont l'amplitude diminue progressivement pour se réduire graduellement à zéro quand l'animal est complètement rétabli.

C'est à peu près à la même conclusion qu'arrive SIMON : l'injection de sérum chez un animal intoxiqué écourte l'évolution de la maladie et la courbe leucocytaire parcourt en 4-5 jours les hauteurs successives qu'elle met 15 jours à atteindre dans la diphtérie expérimentale non mortelle abandonnée à elle-même.

PARIS a fait de nombreuses expériences sur des lapins. Il les résume ainsi :

1° Les animaux ayant reçu des doses moyennes de toxine et de sérum présentent successivement :

a/ Une hypoleucocytose absolue et relative quant aux polynucléaires amphophiles, très précoce.

b/ Une hyperleucocytose absolue et relative, de la deuxième à la cinquième heure.

c/ Une hypoleucocytose absolue et relative au bout de vingt-quatre heures.

2° Chez les animaux ayant reçu une forte dose de toxine et une dose forte ou moyenne de sérum, mais qui doivent guérir, on note successivement :

a/ Au bout d'une demi heure, une hypoleucocytose absolue, avec augmentation relative des polynucléaires amphophiles.

b/ Au bout de quatre heures, une hyperleucocytose absolue avec augmentation ou diminution relative des polynucléaires.

c/ Au bout de vingt-quatre heures, diminution relative du chiffre des polynucléaires avec hyperleucocytose (dose forte de sérum) ou hypoleucocytose (dose moyenne de sérum).

3° Les animaux devant succomber après avoir reçu une forte dose de toxine et de sérum, présentent constamment de l'hyperleucocytose avec polynucléose.

Après de fortes doses de toxine et de sérum on observe, après une période stationnaire, une diminution, à laquelle succède au bout de vingt-quatre heures une augmentation du nombre des hématies.

Si la dose de toxine est faible, le nombre d'hématies diminue.

Une demi heure après l'injection de sérum chez le lapin intoxiqué, PARIS note que R_1 et R_2 restent ce qu'ils étaient après l'injection de toxine; deux à quatre heures plus tard ils tendent à se rapprocher de la normale. Dans les cas devant se terminer par la mort, il semble qu'après les injections de sérum il y ait une diminution considérable de R_1 .

KARSNER (1) n'a pas observé d'influence appréciable de l'antitoxine diphtérique sur la leucocytose due à la diphtérie.

* * *

On peut constater des divergences assez importantes entre ces diverses opinions. En outre tous ces travaux n'envisagent qu'une partie des modifications sanguines, spécialement celles portant sur les polynucléaires ou sur la leucocytose totale.

PARIS est le seul qui ait étudié avec quelque ensemble les différents éléments du sang.

II. — Recherches personnelles.

A l'heure actuelle, un travail hématologique complet devrait envisager : *a/* la densité du sang, *b/* l'alcalinité, *c/* le point cryoscopique, *d/* la coagulabilité, *e/* la viscosité, *f/* la stalagmométrie du sérum, *g/* la numération des hématies, *h/* la teneur en hémoglobine, *i/* la résistance globulaire, *j/* la numération des leucocytes, *k/* la numération des diverses espèces de leucocytes.

Je n'ai pu, dans des expériences sur des animaux aussi petits que les cobayes, expériences qui nécessitaient des examens quotidiens pendant plusieurs semaines, je n'ai pu, dis-je, pratiquer ces onze séries de recherches, ce qui aurait exigé une trop grande quantité de sang et un temps dont je ne disposais pas. Aussi ai-je dû me limiter aux cinq dernières.

Mon but a été d'examiner le plus complètement, le plus pratiquement et en même temps le plus rapidement possible les altérations sanguines chez le cobaye, au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale abandonnée à elle-même ou soignée par le sérum. En outre, pour mieux discerner l'influence de ce sérum dans l'intoxication, j'ai, dans quelques expériences, examiné son action sur l'animal normal.

A. Technique.

Les examens de sang que j'ai pratiqués comportent les opérations suivantes :

- 1° Numération des globules rouges.
- 2° Dosage d'hémoglobine.
- 3° Mesure approximative de la richesse globulaire.

(1) H. T. KARSNER : *The leucocytes in diphtheria before and after administration of antitoxin*. Univ. of Pennsylvania med. Bull., t. XXI, sept. 1908, p. 222-230.

- 4° Mesure de la résistance globulaire.
- 5° Numération des globules blancs.
- 6° Examen sur plaques.

* * *

Les cobayes étaient mis en cage pendant quelques jours avant tout examen et leur poids était pris quotidiennement. En effet, l'isolement du cobaye se manifeste presque toujours par une perte de poids et, pendant cette période d'amaigrissement qui dure parfois une semaine, il n'est pas rare de trouver d'un jour à l'autre des formules hématologiques très différentes. Je n'ai jamais commencé les examens pendant cette période décroissante, j'ai toujours cru prudent d'attendre que le poids recommence à monter ou, tout au moins, reste stationnaire pendant quelques jours.

Les cobayes choisis étaient tous des mâles afin d'éviter des modifications sanguines dues à la grossesse.

Le sang était obtenu par piqûre d'une des petites veines de l'oreille qui donne toujours du sang en abondance; mais au bout de nombreuses expériences, les oreilles trop souvent blessées, sont pleines de cicatrices, de croûtes, et la recherche d'une veinule généreuse devient parfois très pénible.

1° *Numération des globules rouges.* — Le sang recueilli dans la pipette spéciale de THOMA-ZEISS jusqu'au trait 0,5 était dilué dans le liquide de HAYEM et examiné dans la cellule de TÜRK. Il est utile de ne pas appliquer la lamelle en plein sur la goutte de sang déposée dans la cellule; ce faisant, on écrase la goutte et les globules se répartissent inégalement. Il vaut mieux poser le deck-glass à plat près de la goutte et le pousser doucement de façon que le liquide mouille peu à peu la face inférieure du couvre-objet selon la technique préconisée par FUCHS⁽¹⁾. J'ai compté chaque fois cent carrés en quatre groupes de vingt-cinq et j'ai répété cet examen sur une seconde préparation faite avec une autre goutte, de façon à effectuer la numération sur deux cents carrés.

2° *Dosage de l'hémoglobine.* — J'ai d'abord employé l'appareil de FLEISCHL, puis l'hémomètre de SAHLI, qui m'a paru plus exact et plus maniable. En effet, avec le premier, les résultats basés sur l'équilibre des intensités lumineuses des deux demi-cercles varient selon les expérimentateurs; maintes fois, au laboratoire, j'ai fait contrôler mes chiffres par deux autres personnes et tous trois nous sommes fréquemment arrivés à des taux différents.

J'ai, en outre, constaté que, personnellement, j'obtenais toujours des chiffres trop forts, quoique assez constants. Avec l'hémomètre de SAHLI.

(1) FUCHS : *Physiologisches Praktikum für Mediziner*. Wiesbaden, 1906, p. 58.

quand l'eau distillée fut ajoutée prudemment goutte à goutte, il n'y eut jamais matière à contestation entre nous : L'instrument me paraît rapide et précis.

3^e *Mesure approximative de la richesse globulaire.* La valeur globulaire G est la quantité d'hémoglobine contenue dans un globule rouge. Chez l'homme on la calcule de la façon suivante :

$$\begin{aligned} \text{Soient } O \text{ (hémoglobine)} &= 14 \text{ } \%, \\ \text{et } N \text{ (hématies)} &= 5.000.000. \end{aligned}$$

$$\text{Dans ce cas } G = \frac{O}{N} = \frac{1}{1} = 1.$$

Si $O = 7 \text{ } \%$ et $N = 2.500.000$ on obtient $G = \frac{0,50}{0,50} = 1$, valeur restée normale.

Si $O = 3,5 \text{ } \%$ ou 0,25 et $N = 2.500.000$ ou 0,50 la valeur G devient

$$\frac{0,25}{0,50} = \frac{1}{2}.$$

Je n'ai pu trouver les normales du cobaye (taux d'hémoglobine et nombre d'hématies). Aussi pour obtenir des chiffres que je puisse cependant comparer, j'ai divisé le chiffre d'hémoglobine par celui des hématies et, pour éviter les fractions trop infimes, j'ai multiplié le nombre obtenu par 1.000.000. Soit un cobaye ayant 5.480.000 hématies et 16 gr. 512 d'hémoglobine. La richesse globulaire sera $\frac{16,512 \times 1.000.000}{5.480.000} = 3,01$.

$$\text{Dans un autre cas : } \frac{\text{Hémoglobine}}{\text{Hématies}} = \frac{16,856 \times 1.000.000}{5.708.000} = 2,95.$$

Pour qu'il n'y ait pas de confusion, j'ai placé ces nombres non pas sous la rubrique « Valeur globulaire » mais sous celle « Rapports ».

4^e *Mesure de la résistance globulaire.*

Je me suis servi de l'appareil d'HAMBURGER⁽¹⁾.

Pour faire les mélanges, j'avais une solution mère de NaCl dans l'eau distillée à 0,50 p. c., stérilisée à l'étuve et conservée en flacons bouchés à l'émeri.

Pour obtenir les diverses solutions à 0,48; 0,46; 0,44 etc., voici le procédé le plus simple :

On laisse tomber dans le tube 1 vingt quatre gouttes de la solution de NaCl; dans le tube 2 vingt-trois gouttes, dans le tube 3 vingt-deux gouttes et ainsi de suite jusqu'au dernier et douzième tube gradué. Après nettoyage minutieux du compte-gouttes par plusieurs lavages à l'eau distillée, on le remplit d'eau distillée que l'on ajoute goutte à goutte dans

(1) H. J. HAMBURGER : *Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medicinischen Wissenschaften*. Bd. I, p. 378. Wiesbaden 1902.

les éprouvettes de façon à obtenir les mélanges désirés : dans le tube 1 une goutte, dans le 2, deux gouttes etc. On a ainsi dans le tube 1 une solution à 0,48; dans le tube 2 à 0,46; dans le tube 3 à 0,44 etc. Il est indispensable d'employer le même compte-gouttes pour la solution chlorurée et l'eau distillée, afin d'avoir des gouttes du même volume.

Pour recueillir le sang je me suis d'abord servi de la pipette d'HAMBURGER, puis d'une pipette d'hématocrite qui m'a semblé permettre plus de précision. Ces deux instruments contiennent 0,02 cc.

Il faut avoir soin de mélanger immédiatement le sang au liquide diluant, pour éviter les caillots; cela se fait au moyen de la petite baleine qui se trouve ajoutée à l'appareil fabriqué par HUGERSHOFF de Leipzig sur les indications d'HAMBURGER.

Après un repos de 5 minutes les tubes sont placés dans la centrifuge électrique pendant 5 autres minutes; il suffit alors de voir dans quel tube commence l'hémolyse, caractérisée par une teinte rosée de la solution (R_1) et dans quel autre il n'existe plus de caillot rouge (R_2) pour avoir l'étendue de la résistance globulaire.

La mensuration du volume des globules rouges a été faite, mais les résultats ne sont pas notés aux tableaux. Il suffit, dans les tubes d'HAMBURGER, préparés pour la résistance globulaire, et dans lesquels il n'y a pas eu d'hémolyse, de mesurer la hauteur du caillot sanguin et de prendre la moyenne. Mais je n'ose accorder grande importance aux chiffres que j'ai obtenus car, malgré toutes les précautions, il faut très peu de chose pour que la colonne sanguine recueillie soit un peu trop grande ou un peu trop petite; on s'expose surtout à cette cause d'erreur quand on utilise la pipette d'HAMBURGER qui peut contenir quatre doses de sang; il est fort difficile de s'arrêter juste à une division.

5° *Numération des globules blancs.* — Le sang recueilli dans la pipette jusqu'au chiffre 0,5, est mélangé à un liquide dissolvant les hématies. J'ai employé d'abord le liquide de PRUS (acide chromique, acide osmique, acide acétique) et je m'en suis finalement tenu à une solution d'acide acétique à $\frac{1}{3}$ p. c., colorée par une trace de violet de gentiane : la quantité de colorant doit être infinitésimale. Les leucocytes sont ainsi imprégnés d'une belle teinte violette et très faciles à distinguer.

Dans la cellule de TÜRCK j'ai compté tous les carrés (3600) et j'ai répété cette opération avec une seconde goutte. En comptant ainsi 7200 carrés, je pense m'être approché le plus possible du nombre exact.

6° *Examen du sang sur plaques.* — La méthode ordinaire consiste à recueillir une gouttelette de sang près du bord d'un deck-glass et à l'étaler en promenant ce bord sur la lame porte-objet, de gauche à droite (pour les droitiers). L'inconvénient de cette façon de faire est d'écraser le sang. Il vaut mieux recourir à la technique préconisée par JANCZO et

ROSENBERGER⁽¹⁾ et par GALET⁽²⁾. Après avoir recueilli le sang près du bord du deck-glass, tenant cette lamelle de la main droite on l'appuie obliquement par ce bord sur l'extrémité droite du porte-objet, de façon que la goutte mouille la face inférieure et droite du deck-glass et l'extrémité de la lame. La goutte occupe donc entre la lamelle et la lame un espace angulaire aigu ouvert vers la droite. D'un mouvement un peu rapide on fait glisser le deck-glass vers la gauche, et le sang étalé ainsi progressivement n'est pas écrasé par le bord du deck-glass qui le précède toujours. On sèche immédiatement en agitant la préparation.

J'ai, au début, essayé divers procédés de coloration : le triacide d'EHR-
LICH, la méthode de ROMANOWSKY, le liquide de GIEMSA, l'hématoxyline-
éosine, le bleu polychrome de UNNA, le bleu de NICOLLE, etc. Toutes ces
méthodes exigent une fixation (chaleur, alcool absolu, alcool-éther, vapeurs
d'acide osmique, etc.) et ont, pour la plupart, le désavantage de ne
colorer que certaines granulations leucocytaires. Le colorant de JENNER et
celui de WRIGHT ont le double avantage d'être à la fois fixateurs et
colorants, et ce pour toutes les espèces de globules blancs. Grâce à
l'alcool méthylique qu'ils contiennent, ils n'exigent pas de fixation préa-
lable. Ces deux colorants étant peu employés je crois utile d'en indiquer
sommairement le maniement,

Liquide de Jenner. — On prépare :

Éosine soluble jaune de Grübler 1 gr. 25.
Alcool méthylique absolu 200 gr.

et d'autre part :

Bleu de méthylène de Grübler 1 gr.
Alcool méthylique absolu 200 gr.

On mélange à parties égales.

On trouve aussi la « poudre de JENNER », mélange préparé dont on
dissout 50 centigrammes dans 100 grammes d'alcool méthylique absolu.
Ce colorant en solution ne se conserve pas plus de 3 ou 4 semaines.

On verse le liquide sur la préparation et on recouvre d'une plaque de
PETRI pour éviter l'évaporation et la précipitation. Au bout de 3-4 minutes,
on lave à l'eau distillée pendant quelques secondes jusqu'à l'obtention
d'une teinte rose. On sèche très vite au buvard.

Les hématies sont terre-cuite, les noyaux bleus, les granulations
neutrophiles roses, les éosinophiles pourpres, les basophiles bleu violet.

(1) JANCZO et ROSENBERGER : *Blutuntersuchungen der im Jahre 1894 vorgekommenen Malariafälle* etc... Deut. Arch. f. klin. Med. 1896. Bd. LVII, p. 451.

(2) O. GALET : *Contribution à l'étude expérimentale et clinique des anémies professionnelles*. Mémoires couronnés et autres mémoires publiés par l'Académie de Méd. de Belgique, 1906, t. XIX.

Colorant de Wright. — Solution préparée par BAIRD et TATLOCK de Londres, à base d'alcool méthylique, de bleu de méthylène et d'éosine. C'est à cette dernière préparation que je me suis arrêté, non pas qu'elle soit supérieure au JENNER, mais elle se conserve indéfiniment : au bout de 6 à 10 mois, elle n'est pas altérée.

La lame sur laquelle est étalé le sang, est recouverte du colorant autant qu'elle peut en contenir sans déborder. Après une minute de contact, on ajoute très lentement 10 gouttes d'eau distillée. On voit alors sur les bords le liquide devenir semi-transparent et violet rougeâtre, et se recouvrir d'une mince pellicule d'aspect métallique.

On laisse agir encore pendant 3 minutes, puis on lave très rapidement à l'eau distillée jusqu'à ce que la préparation, de bleue qu'elle était, devienne rose. On sèche vite au buvard. Il faut éviter : 1^o de laisser le liquide pur pendant plus d'une minute au contact du sang, sinon, l'alcool s'évaporant, il se forme des précipités qu'aucun lavage ne peut enlever et qui abîment complètement la préparation; 2^o de laver trop longtemps, les leucocytes sont vite décolorés et on ne distingue plus bien ni les noyaux ni les granulations; 3^o de chauffer les préparations pour les sécher.

Les hématies sont oranges ou roses, les noyaux sont bleus ou lilas, les granulations neutrophiles roses, les éosinophiles rouge pourpre, les granulations basophiles bleu foncé ou violet bleu.

Les préparations ainsi obtenues sont très stables; j'en possède qui datent de près de 3 ans et qui n'ont pas changé.

B. *Sang normal du cobaye.*

Hématies. — Les globules rouges du cobaye ne présentent guère de particularités. Comme ceux de l'homme ils ont un contour arrondi, deux faces déprimées au centre; leur diamètre est de 6 à 8 μ . Leur nombre oscille entre 5.500.000 et 7.500.000, en moyenne 6.500.000 par mm³, avec des oscillations journalières de 100.000 à 200.000. A l'état normal, on ne trouve ni globules déformés ni hématies nucléées.

Hémoglobine. — L'hémoglobine, elle aussi, se maintient dans des limites assez restreintes; la moyenne obtenue avec l'appareil de SAHLI est d'environ 17 gr. et les différences d'un jour à l'autre n'atteignent jamais un gramme. Dans quelques cas, sans qu'il se soit agi de cobayes plus jeunes ou plus vieux, le taux d'hémoglobine s'est maintenu autour de 13 grammes. Lorsque j'employais l'appareil de FLEISCHL-MIESCHER, les chiffres que j'obtenais étaient toujours 20 à 21 gr. environ, ce que j'estime supérieur à la réalité.

Résistance globulaire. — L'hémolyse commence à des dilutions variables; généralement elle débute aux éprouvettes 3, 4 et 5, c'est à dire

aux solutions 0,44, 0,42, 0,40 pour cent; elle est complète aux éprouvettes 9, 10 ou 11, c'est à dire aux solutions 0,32, 0,30 ou 0,28. L'étendue de la résistance est normalement assez constante; elle se tient de l'éprouvette 3 à l'éprouvette 9, ou de 4 à 10, ou de 5 à 11, soit 6.

Volume des globules rouges. — Je ne puis presque rien en dire, étant donné le peu de précision des pipettes utilisées pour recueillir le sang comme j'en ai fait déjà la remarque. On peut cependant presque toujours constater un gonflement des hématies dans l'éprouvette précédant celle où débute l'hémolyse; il semble que le globule rouge, avant de laisser dissoudre son hémoglobine s'imbibe d'eau et augmente de volume.

Leucocytes. — J'ai toujours eu soin de prendre le sang autant que possible à la même heure, afin de me trouver dans des conditions identiques.

Le nombre des globules blancs est, malgré cela, très instable et une variation quotidienne de 2 à 3000 est banale. Il est difficile d'établir une moyenne dans ces conditions. J'ai souvent constaté, surtout chez les adultes à gros poids (5 à 600 gr.) des chiffres de 12 à 16000, tandis que chez les cobayes jeunes (2 à 300 gr.) une moyenne de 6 à 8000 est plus fréquente. (1)

On peut distinguer diverses espèces de leucocytes :

1° *Polynucléaires amphophiles ou pseudo-éosinophiles.* — Ce sont les plus nombreux. Ils se présentent, dans les préparations colorées au liquide de WRIGHT, sous forme d'éléments arrondis, bien délimités, d'un volume double ou triple de celui des hématies. Le noyau, très déchiqueté, très contourné, à bords nets, affectant toutes sortes de formes, semblant souvent fragmenté, est coloré en bleu violacé assez foncé. Le protoplasme, assez volumineux relativement au noyau, est incolore et contient de fines granulations de couleur rose ou rouge cerise disséminées dans toute son étendue.

2° *Lymphocytes.* — A/ *Grands lymphocytes.* Deux à trois fois plus volumineux que les hématies, les grands lymphocytes ont un noyau occupant la presque totalité de la cellule. Les uns sont d'un lilas pâle, à peu près uniforme; les autres, plus foncés, ont une coloration moins unie; ils présentent, sur le fond franchement coloré, des teintes plus foncées. Dans les grands lymphocytes clairs, les premiers, on constate fréquemment une rétraction du noyau, et l'on voit ainsi le protoplasme envahir la

(1) Dans un travail récent MM. NAVEZ et ANTOINE (*Sur les cytotoxines*, Annales de Méd. vétérinaire 1907 nos 7, 8 et 9, Bruxelles) donnent comme moyennes : hématies 5 à 8.000.000, leucocytes 12.000; ce dernier nombre descend parfois à 5000 et s'élève parfois chez d'autres à 27 et 32.000. D'après ces auteurs, pour un cobaye donné le chiffre varie très peu d'un jour à l'autre.

cellule sous forme d'un croissant de lune qui augmente peu à peu de largeur et qui finit par donner au leucocyte l'aspect d'un cercle divisé en deux parties égales dont l'une, colorée en lilas assez clair, est le noyau, l'autre incolore ou à peine bleuâtre, sans granulations, est le protoplasme; c'est cette forme de grands lymphocytes que j'ai désigné dans mes tableaux sous la rubrique « lymphocytes rétractés ».

b/ *Les petits lymphocytes*, aussi grands que les hématies, ont également un noyau rond, relativement grand, coloré en lilas foncé d'une façon non uniforme; le protoplasme, réduit à une quantité extrêmement minime, occupe la périphérie, il est d'un bleu pâle et contient parfois quelques rares granulations basophiles.

3^o *Mononucléaires moyens et grands*. — Le mononucléaire du cobaye a des dimensions très variables; tantôt un peu plus gros qu'une hématie, on peut le voir deux, trois, quatre fois plus volumineux. Le noyau, arrondi ou ovoïde, valant à lui seul deux hématies dans la plupart des cas, est franchement coloré en lilas; il n'est pas situé au centre de la cellule dont il touche fréquemment la périphérie sur un faible espace; sauf à cet endroit, le protoplasme l'entoure parfaitement. Ce dernier, non granuleux, est d'un bleu très pâle.

Les formes de transition montrent un noyau échancré ou réniforme, ou en fer à cheval, tendant à se rapprocher du polymorphisme des polynucléaires, coloré en lilas assez foncé; le protoplasme, d'une teinte plus bleutée présente des granulations violacées, fines, très voisines des granulations roses des polynucléaires amphophiles.

On trouve parfois des mononucléaires contenant un *nucléole* rose. Ce nucléole se rencontre tantôt dans le noyau lilas, tantôt dans le protoplasme. Dans quelques cas je l'ai vu fragmenté en plusieurs nouveaux polyédriques, à facettes. D'abord pourpre et petit, il grandit peu à peu et pâlit à mesure qu'il augmente. Je l'ai trouvé expulsé du leucocyte, encore rouge et petit, et il laisse dans la cellule une vacuole parfaitement transparente, tranchant nettement avec le noyau restant et avec le protoplasme.

4^o *Polynucléaires éosinophiles*. — Cellules aussi grandes que les polynucléaires amphophiles. Comme celui de ces derniers, le noyau est polymorphe, fragmenté, mais beaucoup plus pâle (bleu clair au lieu de lilas). Le protoplasme est bourré de granulations pourpres, beaucoup plus volumineuses et plus rouges que les granulations des amphophiles.

5^o *Mastzellen ou labrocytes*. — Leur noyau polymorphe se colore en bleu pâle; le protoplasme est rempli de granulations ovoïdes d'un beau violet bleu, plus grosses encore que les granulations éosinophiles.

6^o *Les myélocytes*, éléments anormaux, sont des mononucléaires à

noyau arrondi ou ovoïde, souvent excentrique, d'un bleu clair, dont le protoplasme est rempli de fines granulations roses ou lilas.

Formule leucocytaire du cobaye.

Il est assez difficile d'établir une formule leucocytaire si l'on ne se borne pas à la division trop simpliste en polynucléaires et mononucléaires, éosinophiles et mastzellen, et si l'on accepte les rubriques usitées dans mes tableaux : polynucléaires amphophiles,

formes de transition,

lymphocytes	{	petits lymphocytes,	{	A/ foncés,
		grands lymphocytes,		B/ clairs,
				C/ rétractés,

mononucléaires	{	moyens,
		grands,

polynucléaires éosinophiles,

mastzellen,

mononucléaires avec nucléole rose,

mononucléaires ex-nucléole,

myélocytes.

En effet, si les polynucléaires, les éosinophiles, les mastzellen, sont aisés à distinguer, une fois que l'on arrive aux leucocytes mononucléaires, la classification devient moins nette en raison des nombreuses formes de transition. On trouve, par exemple, entre les petits lymphocytes et les grands lymphocytes foncés, des formes intermédiaires, et si on accepte comme petit lymphocyte un lymphocyte de la grandeur d'une hématie, et comme grand lymphocyte foncé un lymphocyte volumineux comme au moins deux hématies, entre ces deux types se placeront des formes intermédiaires que l'appréciation ou la fantaisie du moment rangera tantôt sous la rubrique grand lymphocyte, tantôt petit lymphocyte. De même entre les grands lymphocytes clairs et les grands lymphocytes foncés se verront de grands lymphocytes un peu plus foncés ou un peu plus troubles que les lymphocytes clairs types. Même entre les leucocytes rétractés et les mononucléaires moyens et grands, la différenciation sera parfois malaisée.

Quoi qu'il en soit, voici les chiffres moyens des tableaux :

Polynucléaires : 350 à 550 pour mille sont les moyennes les plus fréquentes; cependant on peut rencontrer pour certains cobayes 250 environ et parfois plus de 500. La seule chose importante est que ces chiffres se maintiennent pendant les jours qui précèdent les expériences alors que les cobayes sont tenus en observation.

Éosinophiles : toujours en quantité négligeable 10 à 40 pour mille, le plus souvent moins de 20.

Mastzellen : encore plus rares, ne dépassant presque jamais 10 pour mille.

Les *petits lymphocytes* sont aussi normalement en petit nombre, 10 à 20 pour mille.

Les *grands lymphocytes clairs* et les *lymphocytes rétractés* (j'ai signalé que les seconds dérivait des premiers par d'insensibles transitions) représentent ensemble 250 à 400 pour mille.

Grands lymphocytes foncés : 50 à 150 pour mille.

Mononucléaires moyens et grands : 50 à 200 pour mille.

J'ai appelé moyens ceux qui ne dépassaient pas le volume de deux hématies et grands ceux de dimension supérieure.

C. *Expériences.*

Elles se répartissent en trois groupes :

I. *Injection de toxine diphtérique.* — Cette toxine m'a été fournie par l'Institut de Sérothérapie du Brabant⁽¹⁾. J'en ai injecté des doses variables, tantôt faibles, tantôt mortelles, et les examens de sang ont été pratiqués au bout de temps divers. Le liquide était poussé sous la peau du flanc où, au bout de deux ou trois jours, une tuméfaction indurée était nettement perceptible qui se transformait vers le 5^e ou 6^e jour après l'injection, en une escarre dont la cicatrisation demandait elle-même 5 ou 6 jours. Il s'agit bien d'une action nécrosante locale de la toxine, car jamais je n'ai observé ni ulcère ni même induration à l'endroit où j'avais injecté du serum.

II. *Injection de sérum antidiphtérique.* — J'ai employé le sérum de l'Institut de sérothérapie et j'ai toujours usé d'1 c.c. en injection sous la peau du flanc, comme pour la toxine. Contrairement à cette dernière, le sérum n'a jamais provoqué de réaction locale : une dose d'1 c.c. ne laisse aucune trace dès le lendemain.

III. *Injection de toxine puis de sérum.* — Les doses les plus diverses de toxine ont été injectées, suivies de sérothérapie. Dans une première série d'expériences, le sérum a été administré le surlendemain de l'injection de toxine.

En voici le motif : les réactions hématologiques consécutives à l'introduction de toxine dans la circulation sont parfois peu nettes le lendemain ; elles sont, au contraire, très manifestes après 36 ou 48 heures ;

(1) J'ai obtenu toxine et sérum grâce à l'obligeance de M. le Dr JACQUÉ, auquel j'exprime toute ma gratitude.

c'est alors en pleine réaction d'intoxication que j'ai jugé le moment propice d'injecter le sérum.

Dans une dernière série d'expériences, j'ai voulu obtenir une mort retardée quoique certaine en injectant une dose excessive de toxine et une dose insuffisante de sérum :

J'ai d'abord (expér. 19 et 20) injecté des doses un peu supérieures à la dose mortelle (134 et 206 p. cent), puis quatre heures après 1 cc. de sérum, tandis qu'à deux autres cobayes (expér. 6 et 8) j'injectais des doses correspondantes de toxine (134 et 198 p. c.) sans sérum. Le sérum a sauvé les cobayes et les constatations faites dans ces ordres d'expériences ne diffèrent en rien de ce qu'on a noté dans les essais antérieurs.

Je reçus alors de M. Jacqué une toxine de l'Institut de sérothérapie, tuant, à la dose de 4 milligrammes, un cobaye de 250 gr. en 4 jours. Avec cette toxine et le sérum de l'Institut on obtenait chez les cobayes de 250 gr. les résultats suivants :

a/ 230 milligr. de toxine (57,50 fois la dose toxique) + 0 gr. 33 de sérum : survie.

b/ 230 milligr. de toxine + 0 gr. 28 sérum : mort probablement en 4 jours.

c/ 230 milligr. toxine + 0 gr. 25 sérum; mort avant le 4^e jour.

J'ai fait ainsi trois groupes d'expériences :

1^o Injection de toxine à 2 cobayes de poids analogue (350 et 340 grammes, expér. 10 et 23), de 350 milligr., soit 87,50 fois la dose toxique(1), et au bout de 2 1/2 heures, injection au second cobaye de 0 gr. 35 sérum. Les deux cobayes meurent ensemble en moins de 24 heures.

2^o Injection de toxine dans les mêmes conditions à 2 cobayes de 230 grammes (expér. 11 et 24) de 230 milligr., soit 57,50 fois la dose toxique(1) et, à l'un d'eux, injection de 0 gr. 30 sérum 4 heures après. Morts ensemble au bout de 42 heures.

3^o 3 cobayes (expér. 9, 25 et 26) :

a/ 360 gr.; 290 milligr. toxine, soit 72,50 fois la dose toxique(1); mort en 24 heures.

b/ 300 gr.; 280 milligr. toxine, soit 70,00 fois la dose toxique(1); 2 heures 15 après 2 cc. sérum. Mort en 24 heures.

c/ 300 gr.; 280 milligr. toxine : 70,00 fois la dose toxique(1); 1 cc. sérum 2 h. 15 après. Mort en 40 heures.

A première vue ce résultat semble paradoxal : le cobaye qui a reçu le moins de sérum, c'est-à-dire le moins d'antitoxine survit le plus

(1) Ces doses toxiques sont calculées par rapport à des cobayes de 250 grammes.

longtemps. KRAUS et SCHWONER⁽¹⁾ ont, il est vrai, prétendu que la valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique n'est pas proportionnelle à sa teneur en antitoxine. ROUX⁽²⁾ et CRUVEILHIER⁽³⁾ avaient déjà soutenu cette théorie contraire aux idées classiques d'EHRlich. Si tel était le cas, il n'y aurait rien d'étonnant à ce qu'une quantité donnée d'antitoxine se fût montrée plus efficace qu'une quantité double.

Cependant la communication toute récente de BERGHAUS⁽⁴⁾ paraît démontrer de la façon la plus évidente que l'efficacité thérapeutique du sérum est en rapport immédiat avec sa teneur en unités d'immunisation. Dans ces derniers temps, les idées d'Ehrlich ont été d'ailleurs aussi confirmées par les recherches de STEINHARDT et BANSHOF⁽⁵⁾ à New-York et de BELFANTI⁽⁶⁾ à Milan.

Sans vouloir prendre parti dans l'importante question de l'efficacité de la méthode d'EHRlich pour la détermination de la valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique, on peut se demander s'il n'y a pas lieu d'expliquer autrement les faits relatés ci-dessous. DÖNITZ⁽⁷⁾ a, dès 1899, montré que la quantité de sérum nécessaire pour neutraliser la toxine diphtérique s'accroît notablement si le temps écoulé entre l'intoxication et l'utilisation du sérum est assez considérable. Déjà 1/2 à 1 heure après un empoisonnement par de fortes doses de toxine on ne parvient plus à sauver l'animal, même par des quantités énormes de sérum. D'autre part, DÖNITZ a mis en lumière qu'il est indispensable pour des recherches précises faites dans ce but, d'injecter le poison et l'antitoxine dans le sang. L'injection sous-cutanée amène des résultats variables d'un animal à l'autre par suite de la rapidité différente de la résorption de la toxine et

(1) KRAUS et SCHWONER : *Ueber Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphteriserums zu dessen Heilwert (Ueber Avidität der Antitoxine)*. Centralbl. f. Bakter. I Abt. Orig. Bd. XLVII, H. 1, p. 124, 1908.

(2) ROUX : *Mesure de l'activité des sérums*. Xe congr. internat. de méd. à Paris, 1900. Cité par TH. MADSEN : *Diphtherieantitoxin*. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus u. Levaditi, 1908, Bd. II, Liefer. 1, p. 91.

(3) CRUVEILHIER : *De la valeur thérapeutique de l'antitoxine dans les sérums antidiphtériques*. Ann. de l'Inst. Pasteur, 5905, t. XVIII, p. 249-258.

(4) BERGHAUS : *Ueber die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphteriserums zu seinem Heilwert*. Centralbl. f. Bakter., I Abt. Orig. Bd. XLVIII, 1908, p. 450.

(5) E. STEINHARDT and E. J. BANSHOF : *Is the present method of standardizing antidiphtheria serum according to antitoxin units therapeutically accurate?* Proc. soc. exper. Biol. med. Vol. V, 1907.

(6) BELFANTI : *Ueber antitoxisches und antimikrobiales (bivalentes) Diphteriserum*. Centralbl. f. Bakter. I Abt. Orig. Bd. XLVII, 1907.

(7) DÖNITZ : *Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphterieheilserums*. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie, t. V, 1899, p. 425 à 535.

de l'affinité variable du tissu sous-cutané pour la toxine. MORGENROTH (1) et BERGHAUS conseillent d'introduire la toxine directement dans le cœur et BERGHAUS d'injecter le sérum dans le péritoine.

Il ne m'a pas été possible de procéder de cette manière, car je devais avant tout éviter les manipulations de nature à agir sur la composition du sang. Me ralliant à l'interprétation de DÖNITZ et de BERGHAUS, je crois que les discordances apparentes signalées plus haut proviennent des différences individuelles dans la rapidité de résorption de la toxine et du sérum et dans l'affinité du tissu sous-cutané tant pour la toxine que peut-être pour le sérum.

L'explication propre de ces phénomènes n'a, du reste, guère d'importance pour la compréhension des points spéciaux que j'ai étudiés.

III. — Résultats des expériences.

J'ai réuni les résultats des trois séries sous forme de tableaux, ce qui facilitera l'examen des faits qu'ils mettent en lumière. Dans ces tableaux et dans les considérations tirées de leur examen, j'ai calculé la dose toxique en la rapportant chaque fois au poids du cobaye envisagé. Cette manière de procéder n'indique assurément en aucune façon la toxicité réelle, car il n'existe pas de proportionnalité absolue entre le poids du cobaye et la quantité de toxine injectée. Elle permet toutefois de se rendre compte de la proportion relative de toxine utilisée. Il aurait certes mieux valu n'expérimenter que sur des cobayes de 250 grammes, de manière à pouvoir déterminer d'une façon précise le nombre de doses toxiques reçues par l'animal. Mais, comme j'ai toujours eu soin de n'employer que des animaux de même poids pour voir comment l'intoxication provoquée par une dose donnée de poison diphtérique était influencée par l'injection de sérum, je me suis cru autorisé à m'appuyer dans l'appréciation des résultats de mes expériences sur la détermination de la proportion relative de toxine employée.

(1) J. MORGENROTH : *Untersuchungen über die Bildung von Diphterietoxin und Antitoxin, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Konstitution des Diphteriegiftes.* Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. Bd. XLVIII, 1904, p. 177 à 238, Berl. klin. Wochenschr. 1904, p. 526-530.

A. — *Tableaux.*
Tableau I. — Action de la Toxine sur le sang du cobaye.

Expérience I.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes fonces	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes réticulés et moyens	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucléaires avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS
5-6-6		560	6.540	20.28	3.10	0.44	0.30	14	6.733	260	20	200	65	165	250	40	45	5				
9		600	5.488	19.80	3.61	0.42	0.26	16	9.000	228	2	60	198	282	112	66	54	8				
11	2.45	620	6.204	19.45	3.14	0.44	0.26	18	13.033	513	30	28	73	125	88	30	73	10				Inj. 6 mg. T. à 1 h. 45 dose tox.
12	9.15	505	5.408	19.80	3.66	0.44	0.30	14	12.866	574	8	24	82	64	148	42	32	4				4 milligr. p. 250 gr. en 4 jours, donc 60,63 % de la dose toxique.
13	10	555	5.876	18.84	3.24	0.42	0.22	20	22.800	652	13	45	90	18	137	33	12	0				
15		520	6.888	18.84	2.73	0.42	0.24	18	23.666	740	30	32	18	17	70	73	20	0				
18		520	6.948	19.80	2.88	0.44	0.24	20	11.200	305	0	40	60	115	315	90	75	5				Escarre.
20		535	5.660	20.44	3.61	0.44	0.30	14	14.200	440	8	40	55	55	207	63	122	10				
22		510	6.904	20.44	2.96	0.44	0.30	14	10.933	375	10	152	108	80	160	48	59	8				
25		465	7.148	23.64	3.30	0.42	0.28	14	14.866	524	55	15	32	38	210	58	65	5				Id.
4-7-6		500	5.184	21.72	4.19	0.42	0.30	12	17.533	270	20	40	66	107	283	56	120	6	22			
12-7		445	8.824	21.72	2.46	0.44	0.22	22	11.533	472	20	12	64	128	232	20	16	12	0	4		
30-7		425	6.004	16.88	2.81	0.40	0.30	10	7.466	528	20	24	80	48	144	8	92	16	36	4		

Expérience II.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes réticulés et moyens mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucléaires avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS
3-5-6		360	5.532	17.52	3.16	0.40	0.28	12	7.133	467	20		91	193	188	21	3				
4		360	5.532	17.20	3.10	0.40	0.26	14	12.666	620	5		35	125	150	10	5				4 mono basoph.
5	4.10	365	5.648	17.20	3.06	0.40	0.26	14	14.533	455	20		90	35	430	0	5				0.002 T. à 3 h. 10 dose tox. 4 milligr. p. 250 gr. en 4 jours.
7		350	5.828	16.44	2.82	0.40	0.24	16	12.600	594	20		33	136	200	10	7				0
10	2.30	340	7.204	17.68	2.45	0.42	0.24	18	8.066	560	5		80	75	260	0	20				0.003 T. à 12 h.
11	10	325	5.784	17.20	2.97	0.42	0.24	18	14.200	630	5		15	65	285	0	0				
11	4	—	6.588	16.92	2.56	0.40	0.24	16	6.133	645	25		35	50	230	5	10				
12		310	5.924	17.08	2.88	0.40	0.24	16	14.000	790	5		15	15	155	0	20				
14		325	4.988	16.92	3.39	0.42	0.24	18	9.666	620	15		65	100	185	0	15				
15		340	6.020	16.60	2.75	0.40	0.24	16	9.733	610	14		60	50	240	0	20				
17		330	6.336	15.00	2.36	0.40	0.24	16	7.200	425	25		60	90	385	10	5				Hématies nucléées 5.
19		330	6.728	15.64	2.32	0.42	0.24	18	9.000	550	25		60	55	288	0	20				HN 5.
21		325	6.144	15.96	2.59	0.42	0.24	18	7.000	780	10		15	25	165	0	5				2
25		325	7.572	17.88	2.36	0.40	0.26	14	6.666	755	30	20	45			100	0	50			
1-9-6		325	6.396	16.60	2.59	0.42	0.22	20	4.400	645	15	55	90	150	150	45					
7		335	4.836	19.16	3.94	0.42	0.26	16	15.066	810	5	40	5	70	55	5	10				
19		410	5.936	19.64	3.48	0.42	0.24	18	8.533	720	30	7	27	50	125	43	7				

Expérience III.

Date	Heure	Poids	Hématies par millie	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Etendue	Leucocytes	Polynucléaires amphiphiles	Transition	Petites lymphocytes	Grands lympho- cytes ioncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétrogrades et mono moyens	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucéaires avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS
18-7-6		245	6,844	20.12	2.94	42	28	14	11,666	400	0	20	50	150	250	30	0	10	50	10	0	1 mono avec 2 nucléoles roses.
19	10	245	7.004	20.12	2.87	42	28	14	13,533	580	36	4	12	8	228	28	4	0	96	8		
19	1.45		6,476	20.12	3.17	46	30	16	10,800	564	8	10	60	70	194	18	4	6	52	14		Pas d'hémat. déform. Inj. à 11 h. 45, 3 milligr. même T (dose tox. 4 mg. p. 250 gr. soit 76.25% dose tox.) Le sang se coag. très vite + vite que le matin.
20	10.30	250	7.160	19.16	2.67	42	30	12	19,733	692	0	4	8	32	112	8	0	8	24	12		Pas de react. locale appréciable.
21		250	6.296	18.52	2.94	42	30	12	22,266	716	32	24	40	32	80	4	8	4	20	0		Gonflement local.
23		250	6,476	18.20	2.81	42	26	16	15,600	444	40	24	20	128	256	20	32	24	4	8		Gonflement augm. 4 HN.
24		260	4,556	14.36	3.15	42	28	14	15,933	616	36	8	24	20	172	44	48	4	12	16		Empât. très léger. 8 HN.
25		260	4,756	17.20	3.61	42	26	16	14,266	388	24	4	20	244	160	48	36	4	56	12	4	Pas d'escarre. Poikiloc. Nomb. hémat. basoph. (11 %) 20 HN.
27		270	5.044	16.88	3.34	44	28	16	13,000	448	36	4	48	84	256	52	12	4	48	8		Escarre. Très peu d'hémat. granul. 72 HN.
28		265	5,364	16.60	3.09	44	26	18	9,600	396	20	4	52	84	348	40	4	8	44	0		Escarre petite dimension. 20 HN. H granul. env. 5 %.
30		290	5,332	16.88	3.16	44	26	18	12,733	244	4	20	68	264	248	16	4	4	64	8		4 HN. Très peu d'hémat. granuleuses 1 mono avec nucl. rose fragm.
31		290	5,368	17.20	3.20	44	24	20	10,533	196	12	20	252	152	280	36	4	4	40	0		Très peu d'hémat. granuleuses 1 MM avec 2 noyaux.

Expérience IV.

3-7-6	415	6.052	19.22	3.10	0.42	0.22	20	12.133	516	32	34	108	70	82	32	72	10	30	4	
6	465	6.096	21.08	3.45	0.44	0.22	22	13.333	378	20	40	72	76	254	56	60	16	28	0	
10	9.45	485	6.416	21.40	3.33	0.42	0.22	20	8.000	538	24	24	34	14	160	34	52	20	98	2
10	4	—	5.892	21.40	3.63	0.42	0.24	18	9.993	632	20	4	16	48	156	20	12	16	36	0
11	470	5.596	21.40	3.82	0.44	0.24	20	13.200	628	16	28	24	36	200	40	12	12	4	0	Tuméfact.
12	445	6.816	21.40	3.14	0.44	0.22	22	18.333	608	40	12	24	104	80	24	64	8	12	24	0
13	415	6.688	23.00	3.44	0.46	0.26	20	18.066	584	72	0	32	80	104	82	60	4	24	4	0
14	385	6.508	23.96	3.65	0.44	0.24	20	29.866	628	72	4	24	84	84	16	92	4	20	4	0
16	375	7.964	22.04	2.75	0.44	0.24	20	11.000	894	10	14	20	24	14	8	0	6	8	0	0
17	360	7.348	21.72	2.95	0.48	0.30	18	33.866	812	28	32	24	24	32	16	0	4	24	4	0
18	mort	340			—	—														

Inj. de 8 mg. T à 8 h. mat., dose tox. :
4 mg. p. i. cob. de 250 gr. soit 10,438 %
dose toxique.

Tuméfact.

8 HN. Gonfl très étendu sans escarre.

4 HN. Id. M + 2 n r.

2 HN. Pet. escarre.

Tr. + n r.

Expérience V.

	8-10-6	385	7.416	20.12	2.71	44	26	18	7.300	320	16	8	76	52	500	12	4	4	8	0
9		385	7.228	21.08	2.90	44	26	18	7.433	376	20	4	44	108	428	24	12	4	0	0
11-10-6	2.15	395	6.436	22.04	3.42	40	26	14	5.167	216	4	4	56	228	500	16	0	0	0	0
12	4 h.	385	6.284	21.40	3.40	44	26	18	11.067	564	40	0	20	156	212	4	0	4	0	0
13		365	6.604	21.40	3.24	44	26	18	11.400	792	16	12	32	56	80	4	0	4	0	0
15		315	6.952	22.68	3.26	44	24	20	17.866	612	84	16	48	92	136	20	0	4	0	0
16		310	6.108	21.72	3.55	44	24	22	20.700	748	64	0	32	24	104	8	12	4	4	0

A 1 h. inj. 12 mg. T (dose tox. 6 mg. p.
250 gr. en 2 i.) soit 126,66 % dose tox.

HN. 4 fistule.

Escarre.

+ Trouvé mort le 17 matin.

Expérience VI.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lymphocytes clairs	Lymphocytes rétractés	Petits et moyens mono	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucléaires avec nucléole rose	Mononucléaires ex nucléole rose	OBSERVATIONS
26—3—08	9 h. s.	630	5.836	16.168	8.855	388	12	8	132	232	172	16	0	20	16	4	0	
27	1 1/2	620	5.444	16.512	9.833	412	4	—	148	252	168	—	—	4	12	—	—	
28	6 1/2	620	5.600	16.168	8.877	396	0	4	152	244	176	—	—	12	8	8	—	
30	1	620	5.572	16.168	8.566	432	28	12	72	236	136	16	8	12	8	32	8	
31	2	600	5.116	16.168	8.544	420	36	12	112	216	164	12	4	12	8	4	0	
1 4	2 1/2	620	5.868	16.512	8.844	408	8	20	124	212	152	32	16	8	8	8	0	
2—4	1 6	600 —	4.012 4.444	14.964 16.684	10.466 12.300	552 704	20 8	28 —	112 80	76 64	152 80	24 —	4 —	28 8	— —	4 48	— 8	Inj. à 11 h. 22,5 mill. tox. (dose mortelle 7 mill. p. 250 gr.) en 4 jours, donc 134 % dose toxique.
3—4	2	600	5.196	14.620	16.644	672	20	8	56	80	60	8	4	16	8	68	—	
4	3	600	5.372	14.722	15.308	716	4	16	56	124	28	—	4	28	8	12	4	
5	2	580	5.340	11.522	15.996	532	24	4	32	116	160	16	—	40	12	56	4	
6	1	575	4.484	15.308	8.522	404	16	24	208	128	96	8	—	88	8	16	4	
7	3 1/2	590	5.184	14.104	9.922	476	8	4	48	152	264	8	8	24	4	4	0	
8	2	600	4.436	13.588	10.522	696	4	4	64	116	96	4	8	4	4	0	0	Mort le 9 à 1 1/2 h. après midi. Pesait 540.

Expérience VII.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Etendue	Leucocytes	Polynucléaires amphiphiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétrécis et mono- moyens	Grands mono-	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucéaires avec nucléole rose	Mononucéaires ex nucléole rose	OBSERVATIONS
20-9-06		510	5,068	23,00	4,08	42	26	16	9,866	396	4	4	28	132	320	20	20	24	16	0	
22		485	6,664	24,28	3,64	42	24	18	7,733	444	32	12	16	172	272	28	8	8	0	8	
25		510	6,584	24,28	3,66	42	26	16	12,333	412	40	12	120	80	248	32	36	12	0	4	
27		475	6,602	24,28	3,62	44	26	18	10,300	380	56	12	56	132	284	48	16	4	0	12	
29		465	6,588	24,28	3,68	42	26	16	10,966	388	56	20	36	84	316	36	28	12	12	12	
2-10-06	3	505	6,600	24,28	3,68	42	26	16	12,800	416	36	24	60	64	284	32	48	12	16	8	
3	3,30	470 480 le mat.	7,068	27,16	3,40	42	30	12	22,033	696	40	4	28	60	140	8	12	8	0	4	
4		465	8,804	28,12	3,19	42	24	20	15,333	708	68	8	36	52	92	8	16	0	4	8	

Inject. 20 mg. T (dose tox. 6 mg. pour 250 gr.
en 2 jours) soit 165 % dose toxique, 2 h. 30.
L'animal tremble.
Gonfl. doulour. à l'endroit de l'injection.
Le sang vient difficilement.

Pas de gonfl. Sang difficile à obtenir.

+ Mort le 5 à midi; pesait le matin 445.

Expérience VIII.

Date	Heure	Poids	Hématies pr millie	Hémoglobine	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétractés	Mononucléaires moyens et petits	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucléaires avec nucléole rose	Mononucléaires ex nucléole rose	OBSERVATIONS
9-4-08	2	260	6.108	15.308	6.277	404	0	8	152	260	100	—	—	8	24	44	—	
10	1 1/2	280	5.100	14.276	6.533	392	8	24	104	184	192	40	0	8	8	40	—	
11	1 1/4	270	5.384	14.448	5.733	424	16	16	96	216	140	8	8	8	8	60	—	1 m + 2 nr.
12	2	270	5.136	14.276	6.055	384	12	4	108	172	236	12	0	—	20	40	8	
13	3	270	4.636	13.766	8.155	500	24	—	56	200	144	8	8	12	12	32	—	Injection de 15 mgr. même toxine à 12 1/2 h., soit 198 % dose toxique.
14	7.30 s.	240	5.184	13.548	6.766	752	16	4	68	120	172	8	4	—	20	16	—	
14	11.45	240	5.184	13.548	6.766	752	4	4	24	128	60	—	4	8	4	12	—	
15	1	220	4.196	15.308	3.600	632	16	16	112	144	32	16	—	—	—	—	—	Très malade, froid, agonisant, mort à la fin de la prise de sang.

Expérience IX.

26-9	1 1/2	340	5.280	13.760	9.255	436	4	16	48	216	212	12	—	12	16	24	4	
27	1 1/2	360	4.432	14.104	8.200	408	—	—	36	308	172	24	—	8	—	44	—	
29	1 1/2	360	4.392	13.760	7.622	204	—	—	188	192	228	44	4	4	—	36	8	
1-10	1 1/2	360	4.872	13.588	7.288	404	8	16	108	280	88	48	4	8	—	24	12	
3	2.45	370	4.232	12.728	15.922	828	12	—	4	60	72	12	—	—	4	8	—	A 12 3/4 h. inject. 290 mgr. toxine donc 5034 % dose toxique.
5	5	—	4.780	12.728	8.911	804	—	32	36	68	16	—	—	—	—	40	4	8 hématies nucléées. Mort à 13 h. 20.
4-10	8.30	340	5.476	18.748	6.755	780	—	4	8	136	60	—	—	—	8	4	—	

Tableau II. — Action du sérum antidiphthérique sur le sang du cobaye.
Expérience XII.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétracés	Mono petits et moyens	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucéaires avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS
3—II—6		310	7.040	22.04	3.13	46	30	16	8.633	360	28	4	28	152	348		16	16	12	0	0		Poids stationnaire depuis 10 jours.
5	4	330	6.528	21.40	3.27	46	28	18	6.233	588	8	0	28	120	216		8	16	16	0	0		2 h. inj. 1 c.c. sérum antidiphthérique.
6		335	5.768	21.72	3.76	46	34	12	11.033	340	8	16	132	276	160		24	24	20	0	0		
8		350	7.044	21.40	3.03	48	34	14	9.300	648	16	0	16	52	256		0	8	4	0	0		8 HN.
9		330	4.452	15.64	3.58	48	32	16	8.500	128	12	24	56	128	580		28	0	24	0	0		
10		350	6.548	16.92	2.58	46	34	12	8.433	352	16	4	20	204	288		32	52	32	0	0		
12		355	6.136	20.44	3.33	50	34	16	8.933	376	12	4	52	200	300		20	32	4	0	0		4 HN.
13		340	6.252	23.64	3.78	50	38	12	6.466	388	12	4	40	196	284		24	36	12	4	0		Centrif. à eau.

Expérience XIV.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétractés	Mono petits et moyens	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucéaires avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS
18-12-6		440	5.912	12.212	2.06	46	32	14	12.422	716	16	12	28	88	96	16	0	4	20	0	4		
20		455	5.896	12.040	2.04	44	30	14	9.133	484	40	8	44	196	140	28	8	4	16	8	8		
29		480	5.668	12.040	2.12	46	30	16	9.267	456	48	16	48	100	180	84	28	12	12	4	8		
3-1-07	3	510	5.508	12.384	2.24	48	32	16	10.356	724	4	6	16	68	56	40	8	56	16	4	8		
4	4	510	6.080	12.728	2.09	48	34	14	7.733	588	8	0	8	200	72	36	12	68	16	0	0		
5	2.30	510	5.472	12.040	2.20	48	30	18	7.533	408	16	12	56	148	112	76	8	108	52	4	0		
7		500	5.928	11.696	1.97	48	30	18	8.400	372	28	20	76	148	136	88	8	84	36	4	8		
8		500	5.828	11.868	2.03	48	28	20	9.922	320	32	32	88	128	188	100	8	68	20	0	16		
10		500	5.452	12.728	2.33	50	32	18	12.600	392	32	12	60	140	116	40	16	160	20	20	0		
11		490	5.540	11.868	2.14	46	30	16	13.889	396	28	12	52	212	132	48	8	44	108	0	0		
12		490	5.528	12.212	2.20	46	26	20	23.344	328	40	20	48	232	160	104	24	40	16	4	0		
14		515	5.368	11.524	2.14	46	32	14	16.266	280	20	16	116	204	156	112	4	68	0	4	12		
15		510	5.996	12.728	2.12	48	32	16	16.555	396	40	8	20	148	128	72	16	152	12	4	4		
17		525	5.476	11.696	2.13	48	32	16	12.366	408	44	0	56	164	164	84	16	52	0	4	8		
21		500	5.200	12.212	2.34	48	32	16	13.211	396	36	4	36	168	120	72	16	124	8	8	12		
22		490	5.540	12.004	2.17	46	30	16	14.322	412	32	4	24	176	108	68	12	132	8	12	12		
25		480	6.704	13.964	2.23	46	30	16	14.488	236	36	0	20	280	272	60	8	76	0	4	8		

Injection de 1 c.c. à 10 h. Le sang se coagule + vite.

4 HN.

Pipette d'hématocrite.

Tableau III. — Action successive de la toxine diphtérique et du sérum antidiphtérique sur le sang du cobaye.
Expérience XVI.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétractés	Mono moyens et petits	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucléaire avec nucléole rose	Myélocytes ex nucléole rose	OBSERVATIONS
13-6-07	9	280	6,912	16,856	2,43	44	30	14	6,044	672	0	0	16	200	72	40	0	0	0	0	0	
15	9	290	6,300	15,308	2,43	46	30	16	6,788	232	12	34	228	212	84	164	24	0	0	0	4	
17	8,45	295	6,408	15,652	2,42	46	30	16	4,733	268	8	0	224	116	176	184	16	8	0	0	0	Quelques H. basoph.
18	8,45	310	7,212	16,512	2,20	46	32	14	10,589	620	4	0	96	96	72	104	4	0	4	0	0	Id. Inj. hier à 4,30 h. 2 mg. T., soit 40 % dose toxique. Très légère in- durat. à l'endroit de l'injection.
19	8,45	310	5,616	14,792	2,63	46	30	16	8,489	540	4	0	76	60	56	260	8	0	0	0	0	Quelques H. basoph. Le 19 à 4 h. 30 inj. 1 c.c. sérum.
20	8,45	310	5,704	14,792	2,59	44	30	14	7,033	452	4	0	96	140	80	120	8	88	8	0	4	Quelques H. basoph peu nombreuses.
21	9,30	310	5,900	16,168	2,74	44	30	14	5,466	500	16	4	40	84	72	204	12	16	12	0	0	
22	9	315	5,636	15,480	2,74	46	26	20	5,855	240	20	20	128	152	112	276	24	12	16	0	0	1 MM à moy. div. en 2, 4 HN. Assez nombr. H basoph. (6 à 8 p. champ.).
2-7-07	9,45	350	6,628	7,716	2,67	42	30	12	11,433	508	12	12	96	152	100	96	4	8	4	0	0	

Expérience XVII.

24-6-07	9	620	6,444	17,716	2,74	42	28	14	20,844	372	4	8	96	84	96	102	0	220	0	12	4	
25	9	630	6,080	17,544	2,88	42	26	16	17,655	296	8	8	60	8	28	52	8	512	12	4	8	
26	9,45	600	6,396	18,232	2,85	44	26	18	32,766	516	44	0	12	16	40	84	24	260	0	0	0	Mis au régime sec. Le 25 à 6 h. 30, inj. 6 mg. T., soit 62,5 % dose tox.
27	9,45	690	6,676	19,264	2,88	42	26	16	29,077	676	16	0	24	100	36	28	4	116	0	0	0	
28	9,45	580	6,704	20,458	3,05	42	28	14	19,300	556	8	0	92	32	16	32	8	244	4	0	8	Inj. de 2 cc. sérum le 27 à 10 h. 30.
29	9,45	560	6,488	18,232	2,80	44	28	16	18,355	394	14	2	24	70	32	26	6	414	18	4	2	
1-7	9	450	6,096	18,060	2,96	42	26	16	10,011	436	20	4	56	48	76	102	12	224	0	0	8	

Arch. Int.

Expérience XVIII.

25-4-07	9	610	7.752	15.996	2.08	48	30	18	18.455	384	24	20	44	120	136	132	12	100	12	8	4			
27	9	630	6.264	15.652	2.49	44	30	14	17.722	420	36	4	16	100	92	192	0	120	12	0	4			
30	9	605	6.420	15.824	2.46	46	26	20	16.333	488	16	8	12	132	92	124	16	80	24	0	8			
1-5-07	10	600	7.460	13.588	1.81	44	28	16	15.622	564	12	0	20	40	96	148	4	96	0	4	12			
2	9.30	600	8.524	15.996	1.87	46	28	18	19.911	592	32	8	16	136	52	84	0	56	16	0	8			
3	8.30	590	6.052	13.932	2.30	44	26	18	14.977	464	20	4	24	124	120	92	8	96	32	8	8			
4	9.30	586	6.660	14.964	2.24	40	24	16	16.300	488	12	20	24	72	164	60	4	128	12	12	4			
6	9	580	6.948	16.856	2.42	44	26	18	18.755	636	16	0	60	56	72	8	0	112	36	4	0			
7	9.30	600	7.112	16.168	2.27	42	28	14	17.744	512	16	4	48	200	108	60	4	44	0	4	0			
8	9	600	6.620	16.512	2.49	40	24	16	18.055	480	24	4	24	240	76	44	4	48	40	12	4			
10	9.15	610	6.760	17.372	2.57	40	24	16	22.533	420	0	8	28	64	56	168	0	40	4	12	0			
11	9.30	610	6.952	16.684	2.39	40	26	14	16.155	392	12	4	36	244	92	124	0	92	4	0	0			
13	8.30	600	7.100	17.200	2.42	40	24	16	16.589	576	4	0	24	104	124	12	0	148	8	0	0			
14	9.30	615	6.944	16.512	2.32	42	26	16	14.600	524	4	32	24	16	52	140	4	164	20	4	4	12n		
15	9	580	7.612	18.576	2.44	42	26	16	28.022	496	0	0	52	180	100	60	0	104	4	4	0			
16	9	600	6.308	17.028	2.69	42	28	14	11.577	356	12	0	48	144	160	124	4	136	0	16	0			
17	9.30	610	6.244	17.372	2.78	42	26	16	18.033	436	16	16	76	124	44	80	12	168	8	0	0			
18	9.30	600	6.276	16.340	2.60	42	26	16	16.355	420	20	4	36	100	120	112	4	140	12	16	12			
21	9	617	6.024	15.824	2.62	40	26	14	16.878	440	12	0	68	152	144	64	0	104	12	0	4			

Inject. la veille à 5 h. soir, 10 mg. tox.
(même tox.), soit 104 p. c. dose tox.,
1 MM à moy. div. en 2.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Id.

Inject. la veille à 5 h. soir, 10 mg. tox.
(même tox.), soit 104 p. c. dose tox.,
1 MM à noy. div. en 2.

Inj. la veille à 11.30 i c.c. sérum.

Quelques hématies basophiles.

Id.

Id.

Très rares H. basophiles.

Expérience XIX.

Date	Heure	Poids	Hématies par mill.	Hémoglobine	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lymphocytes	Grands lymphocytes clairs	Lymphocytes rétractés	Mono moyens et petits	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mono avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	OBSERVATIONS
27-3-08	2.30	400	5.032	14.448	10.088	416	16	12	168	196	156	32	0	0	0	0	4	
28	5.30	410	5.520	14.964	10.088	404	8	8	152	236	164	20	4	0	0	4	0	
30	2.30	420	5.568	14.020	9.166	432	8	16	132	244	120	24	16	0	0	4	4	
31	2	400	4.964	14.276	10.055	440	12	4	112	268	144	12	4	0	0	4	0	
1-4	1	400	4.756	14.276	9.777	432	16	4	100	260	140	16	8	0	0	4	0	
2	1	400	7.356	14.620	11.455	640	16	8	84	132	96	4	0	—	12	8	—	11 h. injection 15 mgr. toxine (dose mort. 7 mgr. pour 250 gr. en 3-4 jours), soit 134 p. c. de la dose toxique.
6			4.756	13.244	7.966	568	12	20	88	212	80	12	—	—	—	8	—	3 h. injection 1 c.c. sérum antidiph
3	2	415	4.684	14.104	10.088	600	24	4	88	116	76	36	4	4	4	44	—	Plaquettes sanguines extrêmement nombreuses.
4	3	430	4.564	14.408	11.644	564	—	16	136	128	104	8	—	8	20	12	—	Idem.
5	11.30	430	4.792	14.448	10.933	280	24	12	204	232	144	56	8	—	24	16	—	
6	1.30	430	3.704	13.416	9.755	408	8	8	168	240	88	40	—	—	32	8	—	
7	3	430	3.368	12.900	8.911	416	8	16	112	264	152	16	8	—	—	8	—	

Expérience XX.

9-4-08	2.30	240	5.008	16.390	5.922	390	8	—	112	252	188	4	—	8	4	28	—	Quelques très rares hématies basophiles.
10	1.30	240	5.484	15.308	5.000	380	8	—	56	272	288	4	—	—	—	24	—	
11	1.15	250	4.904	14.620	4.744	360	8	4	56	260	256	—	—	—	12	8	36	
12	2.30	250	4.476	13.588	5.522	344	—	—	120	272	216	16	—	—	—	8	24	Quelques hématies basophiles.
13	3	260	4.680	14.448	4.500	580	16	12	100	100	160	20	—	—	—	8	4	
14	7.15	—	4.380	12.728	8.400	604	4	—	40	140	152	28	—	—	16	16	—	A 12.30 injection 15 mgr., même toxine donc 206 p. c. dose toxique.
15	11.30	260	4.724	13.760	9.744	572	—	4	88	136	156	24	4	8	8	—	—	
16	1.30	280	4.820	14.792	10.000	736	12	12	108	40	56	8	—	4	20	—	4	Injection 1 cent ³ sérum à 4 h. 30.
17	1.30	260	4.188	14.104	12.788	640	40	—	32	140	112	4	—	4	8	4	12	
18	11.30	260	4.220	13.932	8.300	496	16	4	72	168	160	36	8	16	8	16	—	L'animal tremble.
19	11	270	4.408	14.276	7.660	436	20	4	104	184	172	28	4	20	16	12	—	
20	3	255	4.416	13.416	11.655	216	12	4	84	304	312	8	4	20	16	20	—	Quelques hématies basophiles.
21	3.30	250	5.180	14.620	9.444	348	16	12	140	248	124	4	4	4	96	4	—	
22	3	255	4.504	14.448	10.744	324	8	4	76	220	252	36	—	24	24	28	4	Quelques rares hématies basophiles.
23	11.30	285	4.900	15.440	6.400	428	8	12	92	240	156	20	4	12	20	24	4	

Expérience XXI.

Date	Heure	Poids	Hématies	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Polynucléaires amphiphiles	Transition	Petits lymphocytes	Grandes lympho- cytes foncées	Grandes lympho- cytes claires	Lymphocytes rétractés	Mono moyens	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucloéaires avec nucléole rose	Mono ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS
22-5-07	9	650	6.188	15.308	2.47	42	28	14	9.866	376	12	0	40	188	152	44	0	160	16	8	4		
24	9.30	680	5.940	14.964	2.51	44	28	16	15.577	180	12	4	48	204	208	200	4	136	4	0	0		
25	9	650	6.048	15.136	2.48	44	26	18	14.489	292	20	0	60	132	140	116	0	224	4	8	4		Changement de nourriture depuis 2 jours.
27	9	650	6.120	15.308	2.50	44	28	16	12.700	324	16	28	124	108	48	172	0	144	20	8	0		Jour de grande chaleur; beaucoup de difficultés à obtenir le sang qui se coag. très vite.
28	9	670	6.040	15.136	2.50	44	26	18	19.111	428	24	0	8	92	212	116	0	112	0	8	0		Inj. hier à 5 h. de 12 mg. tox. (dose tox. 4 mg. pr 250 gr.), donc 120 p. c., dose toxique.
29	9.30	650	8.692	16.684	1.90	44	28	16	17.733	400	24	4	20	156	184	84	4	116	4	4	0		Très affaibli. 4 HN.
30	9.15	620	7.724	18.060	2.33	44	26	18	21.577	644	76	4	20	48	72	64	20	40	4	4	0		Hier à 3.30 h. inj. 2 c.c. antitox. Gonflement dur à dr. (tox.). Pas de gonflement flanc g. (sérum). Très abattu; ne mange pas.
31	9.15	620	7.232	17.028	2.34	44	26	18	28.477	592	24	8	28	72	4	12	4	224	24	8	0		
1-6	9.15	600	6.576	17.200	2.61	44	28	16	22.300	580	52	8	32	32	52	60	12	132	24	4	8		1 m + 2 nr.
3	9.15	580	6.196	16.856	2.72	46	28	18	23.322	256	8	8	100	168	104	176	16	120	32	4	8		Pas de gonflement dans les flancs. 1 MM. à 2 moy.
4	9.15	600	6.120	15.996	2.61	46	28	18	19.144	224	12	32	184	24	40	184	8	220	60	8	4		Indur. paroi abdom.; pas de gonfl. 4 mono pseudo éosin. 1 MM. à 2 moy.
5	9.30	590	5.952	16.512	2.77	46	30	16	19.077	336	8	0	52	56	104	176	24	168	64	4	8		
6	9	590	5.960	15.996	2.68	44	28	16	18.200	372	20	0	56	20	36	144	20	248	72	4	8		Escarre au niv. de l'inj. de T.
7	8.45	600	5.728	15.824	2.76	44	28	16	18.277	268	24	8	64	152	168	160	12	112	16	4	8		
8	8.45	580	5.412	15.652	2.89	44	30	14	17.677	264	8	0	104	132	124	148	12	176	20	4	8		
11	9	560	5.868	16.168	2.78	44	28	16	16.722	312	8	8	108	56	178	176	8	208	8	8	4		Semble malade.
12	9	580	6.148	15.652	2.54	46	28	16	17.366	164	44	16	100	48	348	72	12	160	20	4	12		
14	9	610	6.060	16.168	2.66	46	30	16	18.533	268	8	0	84	44	108	176	4	292	4	12	0		
19	4	500	7.084	19.092	2.68	48	34	14	12.622	760	60	0	44	32	40	24	16	8	4	4	8		Avait été considéré comme guéri quand on constate parat. du train post., surtout à dr.
20	2.30	450	6.856	18.748	2.73	46	34	12	22.211	736	16	0	48	48	20	64	0	48	12	8	0		Resp. très pénible. Sang très visq. et nr.
21	3.30	450	7.424	18.232	2.45	46	30	16	31.666	704	12	0	64	96	24	20	0	60	20	0	0		Dyspnée considérable.
22	10.30	410	6.348	23.736	3.73	46	26	20	14.355	684	20	32	100	64	70	32	4	44	24	4	4		16 HN.
																							Agonisant; tué pour prendre le sang. Rares H. basoph. 40 HN. 60 H. crénelées.

Expérience XXII.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Rapports	R ₁	R ₂	Étendue	Leucocytes	Poly-nucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grandes lympho- cytes foncés	Grandes lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétractés	Mononucéaires petits et-moyens	Grandes mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mononucéaires avec nucléole rose	Mononucéaires ex nucléole rose	Myélocytes	OBSERVATIONS	
3-12-7	3	320	5.480	16.512	3.01	44	28	16	7.055	484	16	60	204	92	112	8	8	—	16	—	—	—	—	Inj. à 10.45 10 mg. tox. (dose mort. 4 mg. p. 250 gr. en 4 jours) donc 205 p. c. Gonflement du ventre. Inj. de 1 c.c. sérum antid. le 10 à 5 h. soir. HN 4. Suintement séreux à l'endroit de l'injection. pas d'H. basoph. Escarre. 8 HN. Pas d'H. basophiles. Id. 4 mégalo. 28 HN. H. basoph. assez nombreux. 4 mégalob. 8 HN. Escarre détachée. H. basoph. assez nombr. 4 HN. 4 mégalob. Esc. 1/2 droite ventre. Hémorrh. considér. 4 mégal. 16 HN. Peu d'H. basoph. Esc. sèche. 24 mégal. 24 HN. H. bas. assez nombr. basophiles. Coag. rapide. 52 HN. 24 még. H. bas. nom- breux. Hémorrh. 12 még. HN 104. Escarre. H. basoph. 76 HN. 12 még. H. basoph. 92 HN. 12 még. Assez d'H. basophiles. Sig pris à la patte. 16 HN. 4 még. Nombr. H. bas. 36 HN. Resp. saccadée. Escarre en très bonne voie de cicat. 16 HN. 4 még. Nombr. H. bas. Poil hérissé. Resp. saccadée. 12 még. 24 HN.
4	4	300	4.964	16.856	3.39	40	30	10	8.333	564	12	4	92	148	168	8	—	4	—	—	—	—		
5	3.30	290	5.708	16.856	2.95	42	28	14	8.477	552	16	24	84	112	108	44	8	12	—	—	—	—		
6	3.30	280	5.748	17.378	3.23	44	30	14	7.555	504	52	4	92	160	148	16	8	12	—	—	—	8	8	
9	4.30	305	5.228	15.480	2.96	42	30	12	7.277	712	28	16	80	48	96	8	—	4	8	—	—	—	—	
10	2.30	290	5.304	18.404	3.47	42	32	10	11.332	720	4	8	16	176	64	4	4	—	—	4	—	—	—	
11	11	260	5.228	18.404	3.52	42	30	12	8.588	588	64	12	80	136	104	4	—	12	—	—	—	—	—	
12	3	260	4.928	14.964	3.03	42	24	18	14.566	632	32	20	104	100	72	12	—	28	—	—	—	—	—	
13	4.30	260	4.120	12.728	3.08	44	24	20	12.288	696	32	12	96	52	68	8	16	20	—	—	—	—	—	
14	4.30	255	4.132	13.072	3.16	42	24	18	15.822	644	48	8	72	92	92	8	16	16	—	—	—	—	—	
16	4.30	250	4.332	14.104	3.25	44	24	18	14.055	608	56	8	104	92	72	16	16	—	28	—	—	—	—	
17	2.30	250	4.684	15.136	3.23	44	24	20	15.500	532	104	4	96	72	108	16	28	12	8	16	4	—	—	
18	5	255	4.868	13.416	2.75	42	28	16	19.177	552	16	36	36	140	208	20	—	—	24	4	—	—	—	
19	3	250	3.492	11.696	3.35	42	24	18	9.633	492	28	44	68	184	156	20	4	16	16	8	—	—	—	
20	4	250	2.984	11.028	3.69	44	24	20	7.100	428	32	4	156	108	136	84	16	8	4	16	8	—	—	
21	11.30	250	3.216	10.320	3.29	44	28	16	16.955	560	36	16	136	36	100	32	20	40	20	—	—	—	—	
23	4	240	3.420	11.524	3.37	44	26	18	26.133	508	56	20	136	88	140	12	12	8	16	4	—	—	—	
24	11.30	255	3.288	8.644	2.70	44	24	20	9.833	640	8	—	80	92	116	52	—	4	4	4	—	—	—	
27	4	230	3.880	9.976	2.56	44	24	20	10.833	704	68	—	44	40	96	28	8	—	4	4	—	—	—	
28	11.30	240	4.792	11.868	2.47	46	24	22	22.422	672	36	48	60	64	92	16	4	—	4	4	—	—	—	
30	11	220	4.104	10.148	2.47	42	24	18	9.611	732	64	—	24	48	84	20	8	8	8	4	—	—	—	
31	11.30	220	5.808	11.696	2.01	40	22	18	14.944	648	36	4	24	132	96	28	4	8	8	8	—	—	—	

Mort dans la nuit du 31 au 1.

Inj. à 10.45 10 mg. tox. (dose mort. 4 mg.
p. 250 gr. en 4 jours) donc 205 p. c.
Gonflement du ventre.

Inj. de 1 c.c. sérum antid. le 10 à 5 h. soir.
HN 4.
Suintement séreux à l'endroit de l'injection.
pas d'H. basoph.
Escarre. Pas d'H. basophiles.
Id. 4 mégalob. 28 HN. H. basoph. assez
nombreuses.
4 mégalob. 8 HN.

Escarre détachée. H. basoph. assez nombr.
4 HN. 4 mégalob.
Esc. 12 dr. centre. Hémorrh. considér.
4 még. 16 HN. Peu d'H. basoph.
Esc. séch. 24 még. 24 HN. H. bas. assez
nombr. basophiles.
Coagulation rapide. 52 HN. 24 még. H. bas. nom-
breuses. 12 még. HN 104. Escarre. H. basoph.
Hémorrh. 12 még. HN 104. Escarre. H. basoph.
76 HN. 12 még. H. basoph.

92 HN. 12 még. Assez d'H. basophiles.
Sg pris à la patte. 16 HN. 4 még.

Nombr. H. bas. 36 HN.

Resp. saccadée. Escarre en très bonne voie de
cicat. 16 HN. 4 még. Nombr. H. bas.
Poil hérissé. Resp. saccadée. 12 még. 24 HN.

Expérience XXIII.

Date	Heure	Poids	Hématies par mille	Hémoglobine	Leucocytes	Polynucléaires amphophiles	Transition	Petits lymphocytes	Grands lympho- cytes foncés	Grands lympho- cytes clairs	Lymphocytes rétractés	Mono moyens	Grands mono	Eosinophiles	Mastzellen	Mono avec nucléole rose	Mononucléaires ex nucléole rose	OBSERVATIONS
14-5-08	2.80	330	7.210	16.340	5.033	360	—	—	48	332	236	4	8	8	—	—	4	
16	2	360	5.000	15.305	5.766	424	—	—	32	268	232	4	—	16	24	—	—	
17	11.30	360	4.452	14.620	6.122	384	8	—	36	236	280	16	—	—	16	4	—	
18	1.15	355	4.004	14.448	4.477	440	—	8	36	200	224	68	—	4	16	4	—	
19	2.30	356	5.764	16.156	4.944	362	—	—	44	324	232	—	—	—	8	—	—	Grande chaleur.
20	1.45	320	4.724	14.620	4.811	444	—	4	28	252	248	4	—	4	16	—	—	
21	1.30	320	5.376	15.824	4.955	412	—	—	32	261	264	8	—	4	12	—	—	
22	1.30	320	4.900	15.136	4.677	388	—	4	40	304	252	—	—	—	8	4	—	
23	1.30	330	4.808	14.448	4.400	454	—	4	8	232	236	32	—	—	36	—	—	
25	2.30	340	4.100	14.276	8.133	712	—	4	24	120	116	20	—	—	4	—	—	Injection de 350 mg. toxine à 12.10 h. (dose toxique 4 mg. pour 250 gr. en 4 jours de 6181 p. c. dose tox.). HN 4. A 2.45 h. inject. de 0.35 de serum.
26	6		4.790	14.276	3.277	792	—	—	8	100	76	12	—	—	12	—	—	Mort le 26 à 10 h. du mat.

Expérience XXIV.

2	240	4.116	14.620	3.777	404	—	—	—	52	288	196	—	—	8	24	24	4	
3	1.30	235	6.936	17.028	4.200	372	—	—	64	308	172	—	—	12	28	36	8	Très grande chaleur.
4	1.30	250	5.528	16.168	4.322	432	—	—	84	284	144	—	—	8	32	16	—	
5	1.30	240	5.532	13.652	4.366	388	—	—	104	280	208	—	—	4	8	8	—	
6	2	230	5.380	15.308	4.488	452	8	8	48	276	148	32	—	4	20	4	—	
7	2.45	230	4.980	14.104	7.466	708	8	4	24	132	92	16	—	—	4	8	4	Injection à 12.30 de 230 mg. même toxine de 6250 % dose tox.
8	6		5.012	14.276	6.166	724	0	4	16	140	88	4	—	—	12	4	8	4 hématies nucléées. A 4 h. 30 inject. de 0.30 ctm ³ sérum. Mort le 8, à 8 h. du matin.

Expérience XXV.

26—9	1.30	280	4.624	14.448	9.600	360	—	—	60	284	200	—	—	12	15	48	16
27	1.30	300	4.948	14.104	9.666	340	8	40	172	192	100	48	—	36	4	60	—
29	1.30	300	5.072	14.104	8.622	268	8	96	140	272	148	8	—	8	4	48	—
1—10	1.50	300	5.168	14.104	9.955	424	—	4	60	216	272	4	—	—	4	16	—
3	3	300	4.148	13.416	18.233	764	—	0	12	52	64	12	—	4	8	84	—
4	5	—	4.330	14.792	7.077	764	—	8	12	64	76	8	—	4	4	60	—
	8.30	300	6.150	22.360	9.400	628	4	4	16	216	96	4	—	8	8	8	8

A 12.45 injection de 280 mg. même toxine, donc 5831 o/o dose tox.
3 h. inject. 2 c.c. sérum.
Mort à 12 h.

Expérience XXVI.

26—9	1.30	300	4.136	13.588	8.789	365	—	24	44	236	164	4	—	84	—	36	12
27	1.30	300	4.984	15.480	7.344	392	—	—	48	276	204	12	—	40	—	20	8
29	1.30	300	4.304	14.964	8.955	328	4	—	20	292	164	16	—	84	16	64	12
1—10	1.30	300	5.036	16.340	7.411	324	4	—	24	288	176	28	4	40	8	100	4
3	2.45	310	4.940	14.964	8.789	704	8	4	24	92	56	16	—	32	4	56	4
	5	—	4.784	14.276	7.311	780	—	—	12	72	68	—	—	8	4	48	8
	8.30	264	5.532	18.920	15.622	772	—	—	40	140	12	—	—	16	8	36	12
4	5.30	—	5.932	19.780	9.266	704	—	—	20	160	40	—	—	44	12	20	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

A 12.45 injection de 280 mg. même toxine, donc 5831 o/o dose tox.
A 3 h. inject. 1 cm³ sérum.
Mort le 5, vers 5 h. du matin.

B. *Examen des tableaux.*

Il y a lieu d'envisager maintenant les données qui ressortent des tableaux :

I. — *Injection de toxine (11 expériences).*

1^o *DOSES FAIBLES. Expér. nos 1, 2 et 3.*

A/ *Action sur les hématies.* Les doses faibles de toxine modifient peu le nombre des hématies et la quantité d'hémoglobine dans les deux ou trois premières heures qui suivent l'injection, mais dès le lendemain on voit généralement monter parallèlement le chiffre des globules rouges et celui de l'hémoglobine. Cette ascension est parfois précédée d'une chute qui dure quelques heures, parfois même un jour, mais à laquelle succède bientôt la montée dont je viens de parler. L'augmentation ne se maintient d'ailleurs pas plus de 48 heures, et au bout de quelques jours les globules rouges et l'hémoglobine ont repris leur chiffre normal. Les hématies et l'hémoglobine retombent même parfois en dessous de leur taux primitif avant le retour définitif aux nombres normaux.

R₁ diminue ordinairement au bout de 24 heures pour redevenir normal le 2^e jour. Les modifications de R₁ ne permettent de tirer aucune conclusion; à peine pourrait-on admettre qu'au total l'étendue de la résistance est augmentée.

On constate au bout de 3 ou 4 jours quelques hématies nucléées dont la présence persiste huit à dix jours. De même une poussée d'hématies basophiles a lieu vers le 5^e ou le 6^e jour et diminue rapidement après un ou deux jours.

B/ *Leucocytes.* De ce côté on trouve peu de modifications dans les 2 ou 3 premières heures et souvent même au cours du premier jour, mais, dès le lendemain, on voit se manifester une leucocytose qui augmente progressivement pendant 2, 3, 4 jours, puis diminue peu à peu avec quelques oscillations pour revenir à la normale 12 à 15 jours après l'injection. L'augmentation porte surtout sur les polynucléaires amphophiles pendant la période d'accroissement de la leucocytose, tandis que les lymphocytes et les mononucléaires diminuent. Les éosinophiles, non modifiés le premier jour, diminuent ou même disparaissent pendant la phase d'hyperleucocytose, pour reparaître, souvent même en grande quantité (125 pour 1000) quand le nombre des polynucléaires commence à décroître. Les mastzellen sont en trop petit nombre pour qu'on puisse établir une courbe de leurs modifications; cependant, à l'inverse des éosinophiles, elles augmentent le premier jour pour diminuer après 24 heures.

2^o DOSES TOXIQUES. Simplement toxiques : expér. 4, 5, 6, 7, 8; hypertoxiques 9, 10, 11.

Dans les premières la dose est une fois, une fois et demi, deux fois mortelle, jamais plus; dans les secondes la dose est au moins 50 fois mortelle.

A/ *Hématies*. Avec les doses simplement toxiques on ne constate pas toujours de modifications notables dans les hématies ni dans l'hémoglobine au cours des premières heures. Il y a cependant une diminution du nombre des hématies, d'autant plus précoce que la dose de toxine est plus élevée, puis, dès le lendemain ou le surlendemain une augmentation de ce nombre d'autant plus tardive que la dose de toxine est plus forte. L'hémoglobine atteint son maximum généralement avant les hématies et l'on voit son taux diminuer alors que le nombre des globules rouges augmente encore. Cette augmentation des hématies progresse ordinairement jusqu'à la mort,

Quant à R_1 , pendant les premières heures elle a augmenté dans deux cas et est restée stationnaire dans un cas. Rien à dire de R_2 . Les hématies nucléées sont beaucoup plus rares qu'après les injections de doses faibles. Pas d'hématies à granulations basophiles. Avec les doses hypertoxiques le chiffre des hématies et celui de l'hémoglobine baissent immédiatement et constamment, pour remonter peu à peu et atteindre et même dépasser la normale le second jour. Dans le seul cas qui a vécu plus de douze heures, les hématies nucléées se sont montrées 19 heures environ après l'injection.

B/ *Leucocytes*. 1^o Doses une à deux fois toxiques. On constate d'abord dans les deux premières heures une chute de la leucocytose. Puis le nombre des leucocytes remonte et cette augmentation se poursuit jusqu'au moment de la mort. Ces deux mouvements sont d'autant plus rapides que la dose est plus forte. Et si avec des doses toxiques relativement faibles on voit les leucocytes remonter lentement et ne regagner la normale qu'après 24 heures, avec des doses plus fortes (1,65, 1,98 fois la dose toxique) l'hyperleucytose est nette dès 4 ou 5 heures. Puis cette hyperleucocytose se maintient pendant quelques jours, d'autant plus longtemps que la dose de toxine est plus faible et une descente progressive peut se manifester.

L'hyperleucocytose porte sur les polynucléaires amphophiles, qui augmentent à peu près régulièrement jusqu'à la mort, et qui s'écartent donc ainsi de la courbe leucocytaire, laquelle descend généralement après avoir atteint son maximum.

Les petits lymphocytes ne sont guère modifiés.

Les trois espèces de grands lymphocytes subissent dans leur ensemble des variations inverses de celles des polynucléaires; il est

impossible de constater une modification constante dans la marche de chacun de ces trois groupes de grands lymphocytes.

Les éosinophiles diminuent ou disparaissent; ils présentent parfois une légère poussée avec les doses un peu fortes, mais il y a diminution constante sinon disparition aux approches de la mort.

Rien à dire des Mastzellen.

c/ *Poids*. Le poids, dans les cas mortels, baisse régulièrement jusqu'à la mort. Quand on injecte de faibles doses le cobaye se maintient avec de légères oscillations pendant quelques jours, puis se remet à augmenter.

A propos de doses toxiques il est curieux de constater que ce qui est vrai pour un cobaye de 250 gr. ne l'est pas pour un de 500 gr., et que si une toxine tue un cobaye de 250 gr. en 4 jours, il faudra plus d'une dose double pour tuer un cobaye de poids double. Plus le cobaye est gros, plus la dose proportionnelle de toxine doit être élevée. Ces faits sont d'ailleurs bien connus.

II. — Injection de sérum (4 expériences : 12, 13, 14, 15. Un cent. cube de sérum).

Ces injections, contrairement à celles de toxine, n'ont exercé aucune influence fâcheuse sur les poids des cobayes qui ont continué à augmenter sans accroc jusqu'à la fin des expériences, c'est-à-dire, au maximum pendant 23 jours. Dans un cas, cependant, au quatorzième jour, le poids a commencé à descendre, à la suite de je ne sais quelle circonstance, et en huit jours le cobaye avait perdu 45 grammes (exp. 14).

A/ *Hématies*. L'action sur les hématies est, en général, une faible augmentation, le lendemain ou le surlendemain de l'injection.

Dans les premières heures on peut voir une légère diminution du nombre des hématies (2 heures après, expér. 12), mais cette diminution est de courte durée et l'on retrouve un chiffre normal et souvent même augmenté dès la 4^e ou 5^e heure. Je n'oserais affirmer que ces oscillations aient grande valeur, étant donné leur peu d'amplitude.

L'hémoglobine suit la courbe des globules rouges.

La résistance globulaire a paru peu atteinte.

Au point des hématies nucléées, l'injection de sérum en amène l'apparition très rapidement, parfois même au bout de quelques heures, et si dans 3 cas ces éléments anormaux ont bientôt disparu, dans l'expérience 13, par contre, on a vu apparaître 3 semaines environ après l'injection non seulement des hématies nucléées en nombre considérable, mais aussi des mégalo blasts (28 pour 1000 leucocytes), des hématies à grosses granulations basophiles et de nombreuses hématies basophiles à petites granulations. C'est précisément dans cette expérience 13 que,

pendant les 4 jours qui ont précédé l'apparition de cette poussée d'hématies anormales, on a eu une augmentation soudaine et considérable des mastzellen, dont le chiffre est redevenu presque normal le jour même où j'ai constaté la présence des mégalo blastes et des autres globules rouges anormaux.

Il n'est pas étonnant que le cobaye 13 ait subi plus violemment que les autres l'influence d'un sérum hétérogène, car c'était l'animal le plus jeune et le moins lourd des quatre et la dose de sérum était constante.

B/ *Leucocytes*. Dans les 4 cas le nombre des globules blancs a diminué considérablement dans les premières heures (au bout de 2 heures dans l'expér. 12, de 4 heures dans l'expér. 13). Cette chute peut être de longue durée (jusque 24 heures expér. n° 15, 48 heures expér. n° 14). Dans l'expér. 14, elle paraît avoir été retardée, car 5 heures après l'injection le nombre de leucocytes était un peu supérieur à celui de la veille. Là encore, le poids du cobaye intervient sans doute, car le cobaye 14 était le plus gros des quatre et n'a reçu qu'un centimètre cube de sérum, tout comme les 3 autres.

Après la chute, vient une ascension qui amène à un maximum en 7 ou 8 jours. Cette montée, régulière dans les expériences 14 et 15, présente dans l'expérience 13 une interruption : après 2 jours d'hyperleucocytose le nombre des globules blancs a diminué progressivement pendant quatre jours jusqu'à atteindre un minimum inférieur à celui de la première chute ; et, le 7^e jour, est apparue une leucocytose soudaine qui a plus que doublé le nombre des globules.

L'expérience 12 a été probablement arrêtée trop tôt (par suite d'un accident arrivé aux appareils) : après la deuxième chute, avant la deuxième ascension.

Après l'hyperleucocytose du 7^e jour le nombre des globules blancs diminue rapidement, parfois même jusqu'en dessous de la normale. Cette descente s'effectue en 4 ou 7 jours, souvent régulièrement, parfois avec de petites oscillations. Dans un cas (n° 15, cobaye le plus petit) j'ai constaté, avant le retour définitif au chiffre normal une poussée brusque d'hyperleucocytose le 18^e jour après l'injection et, du jour au lendemain, les globules blancs passèrent de 8300 à 19811 pour retomber au niveau normal en 2 jours.

Les polynucléaires sont peu influencés ; après une augmentation pendant 2 ou 3 jours, ils retombent assez vite pour se maintenir, pendant le reste de l'expérience à un chiffre normal ou à peine supérieur.

Le lendemain de l'injection les petits lymphocytes disparaissent pour réparaître bientôt en légère augmentation.

Les grands lymphocytes et les mononucléaires suivent une ligne régulièrement inverse des polynucléaires, c'est-à-dire qu'ils descendent

pendant 2, 3, 4 jours, pour remonter ensuite et se maintenir sans oscillations importantes pendant le reste de l'expérience.

Les éosinophiles, augmentés dans trois expériences non pas temporairement mais définitivement, n'ont pas paru le moins du monde influencés dans l'expérience 15.

Les Mastzellen ont subi une augmentation parfois assez rapide et qui peut durer 6 ou 7 jours pour retourner ensuite vers la normale. J'ai noté plus haut le fait curieux, dans l'expérience 13, d'une poussée de Mastzellen préparant, annonçant un afflux considérable d'hématies anormales.

III. — Injections de toxine, puis de sérum. (11 expériences.)

A/ *Cas suivis de guérison* : nos 16, 17, 18, 19, 20.

Exp. 16 :	Cob. 395 gr. :	40 % de la dose tox. :	1 cc. sérum 2 jours après.
» 17 :	Cob. 630 gr. :	62,5	» ; 2 cc. » »
» 18 :	Cob. 605 gr. :	1,04 fois	» ; 1 cc. » »
» 19 :	Cob. 400 gr. :	1,34	» ; 1 cc. » »
» 20 :	Cob. 250 gr. :	2,06	» ; 1 cc. » »

Les cobayes, après une courte chute de poids due à la toxine, parfois même sans diminution de poids, ont regagné en peu de jours leur poids antérieur où ils se sont maintenus ou qu'ils ont même dépassé.

L'injection de toxine a été comme toujours suivie de l'augmentation du nombre des hématies et de l'hémoglobine au cours des 24 premières heures.

L'injection de sérum arrête cette ascension ou favorise la descente quand le nombre des hématies a déjà commencé à diminuer. On voit alors, en quelques oscillations le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine revenir à la normale en 3 ou 4 jours.

Dans l'expér. 19, ce retour aux chiffres primitifs a été suivi d'une période d'anémie.

L'étude de la résistance globulaire ne m'a pas permis d'arriver à une conclusion quelconque, tant pour ce qui concerne les valeurs de R_1 et R_2 que pour l'étendue de cette résistance.

On ne trouve que rarement des hématies nucléées.

Les hématies basophiles se montrent très irrégulièrement.

Les globules blancs dont le nombre avait augmenté après l'injection de toxine, montrent une chute nette dès l'injection de sérum ; mais quand l'intoxication est forte, l'hyperleucocytose reprend ; le retour à la normale varie selon le degré d'intoxication et prend dans mes expériences de 2 à 9 jours. Il est nécessaire de faire remarquer que, si l'injection de sérum suit de très près l'injection de toxine, on n'a pas toujours le temps d'observer l'hyperleucocytose, qui ne manque jamais cependant.

Les polynucléaires amphophiles ne suivent pas une marche tout à fait parallèle à celle de la leucocytose générale : il y a bien polynucléose par l'injection de toxine, diminution par l'injection de sérum, mais, même dans les intoxications faibles il y a généralement reprise de la polynucléose, puis après 2 à 4 jours, chute au-dessous de la normale durant un jour environ, et enfin retour définitif à la normale, en même temps que la totale.

Les petits lymphocytes augmentent légèrement vers la fin de l'évolution.

Les grands lymphocytes et les mononucléaires suivent une courbe inverse de celle des polynucléaires.

Les éosinophiles, diminués par l'injection de toxine, augmentent brusquement dès l'administration du sérum et reviennent à la normale quelques jours avant la fin de l'expérience, généralement 2 à 4 jours après l'injection de sérum.

Les mastzellen subissent après l'injection de sérum une augmentation parfois considérable qui se maintient irrégulièrement pendant plusieurs jours,

B/ *Cas suivis de mort* : nos 21, 22, 23, 24, 25, 26.

Exp. 21 : Cob. 650 gr.; 1.20 fois la dose tox., 2 cc. sérum 2 jours après.

» 22 : Cob. 280 gr.; 2,05	»	1	»	3 h.	»
» 23 : Cob. 330 gr.; 61,81	»	0,35	»	2 h. 30	»
» 24 : Cob. 230 gr.; 62,50	»	0,30	»	4 h.	»
» 25 : Cob. 300 gr.; 58,31	»	2	»	2 h. 15	»
» 26 : Cob. 300 gr.; 58,31	»	1	»	2 h. 15	»

Dans les deux premières expériences, la mort suivit de 25 et 22 jours l'injection de toxine, 23 et 20 jours l'injection de sérum. Dans les autres, la mort suivit dans les 36 heures environ, généralement plus tôt.

Le poids ne put être observé évidemment que dans les expér. 21 et 22. Dans l'expérience 21 la chute de poids due à la toxine, continuée malgré l'antitoxine, s'était arrêtée 3 ou 4 jours après l'injection de sérum; puis, après quelques oscillations le poids avait repris peu à peu, quand 19 jours après cette dernière injection le cobaye fut retrouvé malade, dyspnéique, paralysé du train postérieur, ayant perdu 100 grammes en 5 jours. Il mourut le 23^e jour, ayant encore perdu 90 grammes en 3 jours.

Dans l'expérience 22, le poids a baissé lentement jusqu'à la mort après une période stationnaire d'une huitaine de jours au milieu de la descente.

Dans les quatre autres expériences, il ne peut être question d'examen de poids : le temps a été insuffisant.

Comme on l'a toujours constaté, les doses toxiques et hypertoxiques

ont fait baisser le nombre des hématies et le taux d'hémoglobine pendant les premières heures. Après l'injection de sérum ces deux nombres augmentent dans les 4 premières expériences (doses hypertoxiques), mais cela est-il dû à l'antitoxine ou bien cette ascension est-elle l'évolution naturelle (comme nous l'avons vu aux injections de toxine sans sérum), j'estime plutôt qu'il s'agit d'une évolution naturelle que n'a pu entraver une dose insuffisante de sérum. Car quand nous avons étudié les cas suivis de guérison après injection de sérum, nous avons noté que ce dernier arrêta l'ascension des hématies et de l'hémoglobine.

Dans les deux expériences où la mort s'est fait longtemps attendre, on a vu l'ascension des hématies et de l'hémoglobine être arrêtée par le sérum, car l'intoxication était moins forte; les hématies et l'hémoglobine descendent ensuite avec quelques oscillations jusqu'en dessous de la normale parfois, puis remontent un peu pendant les quelques jours qui précèdent la mort, de façon à atteindre et même dépasser la normale.

La résistance globulaire n'a été examinée que dans les expériences 21 et 22; il est impossible de tirer une conclusion quelconque de ces résultats.

Les hématies nucléées se montrent vite : le lendemain ou le surlendemain de l'injection de toxine pour les doses une à deux fois toxiques, le jour même pour les doses hypertoxiques. L'injection de sérum ne les arrête pas, au contraire (voir les injections de sérum seul), et si dans l'expér. 21 elles ont bientôt disparu pour reparaitre la veille de la mort, dans l'expér. 22 elles ont perduré tout le temps (hématies nucléées et mégalo blastes) avec un maximum 10 à 13 jours après l'injection de sérum. Les mégalo blastes ont toujours été moins nombreux que les hématies nucléées. Les hématies basophiles n'apparaissent que trois jours après l'injection de sérum.

Leucocytes. Diminués quelques heures après l'injection de sérum tant pour les doses une à deux fois toxiques que pour les doses hypertoxiques, ils remontent immédiatement et continuent l'augmentation commencée lors de l'injection de toxine. Décroissant après quelque temps ils se maintiennent toujours élevés pour présenter pendant plusieurs jours les grandes oscillations ultimes précurseurs de la mort,

Les polynucléaires ne paraissent pas influencés par le sérum; alors même qu'après l'injection la leucocytose totale diminue, la proportion des polynucléaires reste très élevée et même augmente encore le plus souvent. Au bout de 3 ou 4 jours ils diminuent peu à peu sans grandes oscillations jusqu'en dessous de la normale, puis s'élèvent pendant les 6 ou 7 derniers jours d'une façon régulière sans présenter les saccades de la leucocytose générale.

Les lymphocytes suivent une marche inverse.

Diminués par la toxine, les éosinophiles reprennent dès le lendemain de l'injection de sérum. Dans les deux longues expériences (21 et 22) ils ont diminué au moment de la mort. Dans l'expér. 22 où ils se montraient en proportion normales, on peut les voir diminuer et disparaître par l'action de la toxine, puis revenir en petit nombre 3 jours après l'injection de sérum; leur maximum est atteint 10 jours après l'injection de sérum.

Le sérum fait apparaître les mastzellen comme dans les cas non mortels, mais ces cellules persistent plus longtemps et en plus grand nombre.

IV. — Résumé et Conclusions.

L'évolution d'une intoxication expérimentale par injection de toxine diphtérique, non suivie de mort varie selon la gravité de cette intoxication; elle comprend environ douze à quinze jours en moyenne.

L'intoxication varie selon la quantité de toxine injectée et le poids de l'animal. La résistance de l'animal n'augmente pas proportionnellement à son poids, et la dose toxique pour un cobaye de 250 gr. doit être plus que doublée pour un cobaye de 500 gr.

Au moment de l'injection, les hématies et l'hémoglobine diminuent pour augmenter bien vite, puis revenir à la normale en quelques jours à la suite d'une descente qui les conduit parfois un instant au dessous de cette normale. Dans l'intoxication mortelle, après la diminution consécutive à l'injection, les hématies et l'hémoglobine montent jusqu'à la mort.

La leucocytose se manifeste par une chute temporaire de très courte durée, puis par une ascension progressive, puis revient au taux primitif d'autant plus lentement que l'intoxication est plus grave. Elle se fait au moyen des polynucléaires. Dans les cas mortels l'hyperleucocytose et la polynucléose augmentent jusqu'à la mort.

Comme dans toute infection, les éosinophiles diminuent ou disparaissent pendant la période aiguë, c'est-à-dire pendant la période d'ascension des leucocytes.

L'injection de sérum antidiphtérique, quand elle est faite à doses suffisantes, raccourcit considérablement l'évolution des phénomènes que provoque dans le sang la toxine diphtérique : les hématies et les leucocytes reviennent plus vite à leur taux normal, les éosinophiles reparaissent; dans les cas d'intoxication moyenne, 4 ou 6 jours suffisent pour ramener aux chiffres primitifs tous les éléments du sang.

L'apparition des mastzellen est indépendante de la diphtérie expérimentale; elle relève de l'action du sérum.

Dans les cas suivis de mort, l'injection de sérum antidiphtérique retarde la mort, ralentit la chute du poids, elle arrête la montée des hématies et de l'hémoglobine.

Dans ces cas, elle arrête également la leucocytose, mais elle est insuffisante pour enrayer cette hausse qui reprend bientôt jusqu'à la mort. Les polynucléaires ne sont guère influencés. Même dans ces cas mortels, l'injection de sérum à dose insuffisante ramène l'éosinophilie et fait apparaître les mastzellen; elle suscite une poussée d'hématies nucléées. En somme, l'injection de sérum antidiphtérique abrège l'évolution des modifications sanguines provoquées par la toxine et retarde, le cas échéant, l'issue mortelle. L'influence du sérum antidiphtérique se constate dans le sang par le retour plus rapide à une formule hématologique normale et par l'apparition caractéristique des éléments organiques de défense et de lutte.

* * *

Ce travail a été fait au laboratoire de M. le Prof. Jacques. Que M. Jacques veuille bien recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour la cordiale hospitalité qu'il m'a accordée. Que M. Zunz, agrégé, consente à accepter les remerciements que mérite son inlassable complaisance.

Bibliographie complémentaire.

- MARFAN : *Leçons cliniques sur la diphtérie*. Masson, Paris, 1905.
 LEVADITI : *Le leucocyte et ses granulations*. Collection Scientia, 1903.
 OERUM : *Methodik der chemischen und mikroskopischen Untersuchungen am Krankenbette*. Bergmann, Wiesbaden, 1906.
 LEFAS : *Hématologie et Cytologie cliniques*. Baillière, Paris, 1904.
 DA COSTA : *Clinical Hematology*. Londres, Rebman, 1905.
 GRAWITZ : *Klinische Pathologie des Blutes*. Berlin, Enslin, 1902.
 BESANÇON et LABBÉ : *Traité d'hématologie*. Paris, Steinheil, 1904.

Novembre 1908.

Influence du chauffage du corps sur l'hémolyse,

PAR

MR ET M^{me} DR. MED. WACLAW & MATHILDE DE BIEHLER,

Médecins de l'Hôpital de l'Enfant Jésus et du St Esprit.

Il existe toute une série de travaux sur l'influence de la température élevée sur l'organisme de l'homme et de l'animal. Ces travaux nous démontrent que l'élévation de la température produite soit par une réaction de l'organisme dans les infections, soit par un chauffage artificiel, amène certains changements dans l'organisme en question : on observe ces changements soit dans l'action du cœur, soit dans celle du poumon, soit dans la composition du sang, des échanges nutritifs etc. (CLAUDE BERNARD, NAUNYN, OBERMAIER, UGHETTI, ROHRIG, VOIT et autres).

Nous savons par les expériences de différents savants (SYDHEMAM, CL. BERNARD, QUINCKE, MATHIEU, MALJEANT, BOCKMAN, MANASSEIN), que l'animal soumis à une élévation de température artificielle s'en défend à l'aide de ses centres régulateurs de la chaleur (dilatation des vaisseaux, sueurs); si cependant on le laisse assez longtemps dans des conditions qui ne lui sont point favorables, sa température s'élève, la respiration et la circulation s'accélèrent, l'animal faiblit et finit par succomber.

Nous nous sommes proposés d'examiner dans notre travail l'influence de l'élévation de la température sur l'hémolyse normale, c. à d. sur les propriétés hémolytiques du sérum et sur la résistance des globules rouges.

C'est LISSAUER qui examina le premier les propriétés hémolytiques de sang sur les animaux refroidis et chauffés (travail de l'Institut de Virchow). Il arriva à la conclusion que le refroidissement diminue les propriétés hémolytiques du sérum, et que le chauffage les augmente notablement; de là il conclut que le refroidissement prédispose aux maladies à cause de la diminution de la quantité d'anticorps dans l'orga-

nisme, tandis que le chauffage (comme c'est le cas dans la fièvre) diminue la prédisposition aux maladies en augmentant la quantité d'anticorps. LISSAUER fit 6 expériences avec le refroidissement et 6 avec le chauffage; il plongeait les cobayes soit dans de l'eau froide à 10° C. pendant 3-10 minutes, et alors la température du corps diminuait de 2-8,5° C., soit dans de l'eau chaude, et alors la température s'élevait de 3,4-4,8°. On immunisait avant l'expérience les lapins contre les globules rouges du sang examiné.

Nous avons fait 4 groupes d'expériences. Nous avons, dans le 1^{er} groupe, chauffé les lapins à l'étuve et c'est avec les globules rouges de ces lapins que nous avons déterminé le pouvoir hémolytique du sérum de poule.

Dans le 2^d groupe nous prenions le sérum d'une poule chauffée à l'étuve et les globules rouges d'un lapin non chauffé et ici encore nous déterminions les propriétés hémolytiques du sérum de l'animal chauffé.

Nous déterminions dans le 3^{me} groupe les propriétés du sérum de poule chauffée à l'étuve.

Dans le 4^{me} groupe les expériences ont été faites avec les globules rouges de pigeons chauffés et avec le sérum de lapins non chauffés et vice-versa.

Nous nous sommes servis dans toutes nos expériences d'une émulsion à 10 % de globules rouges (1 ctm.³ de sang défibriné sur 9 ctm.³ d'une solution physiologique de sel marin, 0,85 pour cent. L'émulsion fut lavée 3 fois.

Nous obtenions le sang de poule de la veine qui se trouve sous l'aile. On faisait l'émission sanguine dans des conditions d'une parfaite asepsie, la poule supportait parfaitement bien cette émission de plusieurs centimètres cubes; on prenait le sang du lapin de la veine auriculaire.

On tenait les animaux à l'étuve aérée et ventilée à la température de 28°-38°.

On prenait la température des animaux 2 fois par jour pendant leur séjour à l'étuve et quand ils étaient en liberté.

On donnait aux animaux à manger dans l'étuve.

On faisait les expériences de contrôle ayant pour but de constater les propriétés hémolytiques chez les animaux normaux, c'est-à-dire chez ceux qui n'étaient point chauffés; on procédait d'habitude au contrôle quelques jours avant la mise à l'étuve, pour que l'animal put se reposer pendant quelques jours après l'émission sanguine.

Nous avons préparé des séries de tubes en verre, contenant chacun 10 gouttes de l'émulsion des globules de sang lavées 3 fois à l'eau salée. Nous ajoutions à chaque tube des quantités croissantes de sérum de 1/4-1/2-1 goutte jusqu'à 9 gouttes et nous ajoutions ensuite de la même

solution physiologique jusqu'au volume total et égal de 40 gouttes dans tous les tubes. En ayant soin de les agiter à plusieurs reprises, les tubes ont été placés à l'étuve à 37° pendant 2 heures, puis on les agitait de nouveau et on les plaçait dans la glacière jusqu'au lendemain matin. Chaque série avait naturellement son témoin.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

1^{er} groupe.

Les expériences ont été faites avec le sérum de poule et avec les globules rouges d'un lapin chauffé à l'étuve.

Expérience I.

Lapin de 1895 gr. Purée de globules rouges de 10 %. Sérum fraîchement préparé. On déterminait d'abord l'hémolyse avant d'avoir mis le lapin à l'étuve, puis après la sortie du lapin de l'étuve. Il y avait toujours une interruption de 3 jours entre les 2 expériences.

La température in recto du lapin avant son séjour à l'étuve était de 39,5, son poids 1895 gr.; 24 heures plus tard la température tomba à 38,8, le lapin est en sueur (d'après Leuchsinger les lapins ne suent jamais). Il était très fatigué, de sorte qu'il fallut le mettre à l'air frais pendant 4 heures. On le remit ensuite à l'étuve chauffée à 28,5 pour 24 heures. Le poids du lapin n'était que 1700 gr. Température in recto 39,9. Le lapin restait à l'étuve avec quelque interruption pendant 48 jours.

Nous nous sommes toujours servis du sérum de la même poule. L'hémolyse se présente comme suit :

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage du lapin.
10 gouttes	29	1/4	Pas d'hémolyse.	
"	29	1/2	Traces d'hémolyse légère	
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		Hémolyse complète.
"	26	4		
"	25	5	Hémolyse complète.	
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Cette expérience nous démontre que le chauffage de l'animal a diminué la résistance de ses globules rouges.

Expérience II.

Procédé identique à celui de l'expérience I. Après un séjour de 48 h. à l'étuve, le lapin perdit 195 gr. de son poids, sa température, de 38,6 avant la mise à l'étuve à 28,5, monta à 39,2. Ce lapin sua, aussi il fallut le sortir de l'étuve pour 4 heures après un séjour de 24 heures, car l'animal était très fatigué.

La poule pesait 1740 gr.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultats avant le chauffage.	Résultat après le chauffage.
10 gouttes.	29	1/4		
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		Hémolyse complète.
"	26	4		
"	25	5	Hémolyse complète.	
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Ici encore l'hémolyse parut plus tôt avec les globules de l'animal chauffé.

Expérience III.

Procédé identique à celui des expériences antérieures. Le lapin perdit 210 gr. après un séjour de 38 heures à l'étuve à 28,5 (il pesait au début de l'expérience 1850). La température s'éleva à 39,5 (avant 38,9).

La poule pesait 1640 gr.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage.
10 gouttes.	29	1/4		
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		Hémolyse complète.
"	26	4		
"	25	5		
"	24	6	Hémolyse complète.	
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Expérience IV.

Le lapin restait à l'étuve chauffée à 32°, il pesait à son entrée 1950, T. 38,5 24 h. plus tard, sueurs. La température et le poids restèrent sans changement. Après les 24 h. suivants poids 1740; T. 39,5.

La poule pesait 1637 gr.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultats avant le chauffage.	Resultats après le chauffage.
10 gouttes.	29	1/4	Hémolyse complète.	Hémolyse légère. Hémolyse complète.
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		
"	26	4		
"	25	5		
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

L'hémolyse complète se produit plus tôt avec les globules de l'animal chauffé.

Expérience V.

On tenait l'animal à l'étuve chauffée à 34°, poids initial 1845 gr., T. 38°; après 24 h. son poids était de 1710, T. 38,5; après 48 h. poids 1690; T. 39,5.

La poule pesait 1230 gr.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage.
10 gouttes	29	1/4	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		
"	26	4		
"	25	5		
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Ici encore l'hémolyse apparut plus tôt avec les globules du lapin chauffé.

Expérience VI.

On mit un lapin de 1640 gr. à l'étuve à 37°, température initiale 38,5; il a fallu sortir l'animal de l'étuve au bout de 48 heures, car il était très affaibli; son poids n'était plus que de 1580 gr., T. 38,3. On le mit à l'air frais dans une cage pendant 6 h., puis on le remit à l'étuve pendant 48 heures. Son poids n'était alors que de 1500 gr., sa température 40,5.

La poule pesait 1640 gr.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage.
10 gouttes.	29	1/4		
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		
"	26	4		
"	25	5		
"	24	6	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Ici encore résultats identiques à ceux des expériences précédentes.

2^{me} groupe.

Les expériences ont été faites avec une purée de globules rouges à 10 % de lapin non chauffé et avec le sérum d'une poule que l'on tenait à l'étuve. On déterminait d'abord l'hémolyse avant la mise à l'étuve, puis la poule se reposait de l'émission sanguine pendant 3-4 jours.

Après avoir déterminé à l'aide d'une série d'expériences préparatoires que les poules supportent parfaitement bien le séjour à l'étuve, on commença les expériences avec une étuve chauffée à 36°.

Expérience I.

Lapin de 1845 gr. Sérum de poule de 1230 gr. T. in recto de la poule 42°. Au bout de 48 heures, après un séjour à l'étuve à 36°, la poule perdit 205 gr. La température était de 43 in recto; la poule était très fatiguée.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage.
10 gouttes.	29	1/4		
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		
"	26	4		
"	25	5	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

L'hémolyse se produisit plus tôt avec le sérum de la poule chauffée.

Expérience II.

On procède comme dans l'expérience I. Nous avons introduit une poule de 1525 gr. à l'étuve chauffée à 36°; elle perdit après 48 heures 300 gr., sa température s'éleva de 41° à 42,5 (in recto).

Globules rouges	Sol. physiol.	Sérum de poule	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage.
10 gouttes.	29	1/4		
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		
"	26	4		
"	25	5	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Résultats comme dans l'expérience I.

Expérience III.

Nous avons mis une poule de 1435 gr. et de T. 41,5 à l'étuve chauffée à 36°. Au bout de 48 h. son poids est de 1300 gr., sa T. 43. État général de la poule très mauvais.

Le lapin pesait 1600 gr.

Globules rouges.	Sol. physiol.	Sérum de poule.	Résultat avant le chauffage.	Résultat après le chauffage
10 gouttes.	29	1/4		
"	29	1/2		
"	29	1		
"	28	2		
"	27	3		
"	26	4		
"	25	5	Hémolyse complète.	Hémolyse complète
"	24	6		
"	23	7		
"	22	8		
"	21	9		

Expérience IV.

Une poule de 1435 gr., dont la température a été 41,1°, pèse après un séjour de 48 h. à l'étuve chauffée à 36°, 1130 gr., sa température était de 43,5. Le lapin pesait 1535 gr.

Nous avons obtenu une hémolyse complète avec le sérum de poule non chauffée à la 5^{me} goutte, avec le sérum de la même poule chauffée à l'étuve à 36° pendant 48 h. à la 4^{me} goutte (tout comme dans l'expérience III).

Expérience V.

Nous avons placé une poule à l'étuve à 38°, et l'en sortimes après 48 h.; elle perdit 115 gr. de son poids initial (elle pesait avant 1066 gr.), sa température s'éleva de 41,5 (T. initiale) à 43,3.

Le lapin pesait 1500 gr.

Ici l'hémolyse se produisit encore plus tôt, car nous l'avons obtenue complète avant le chauffage à la 5^{me} goutte, et après le chauffage à la 1^{re} goutte de sérum.

Expérience VI.

Nous avons introduit à l'étuve chauffée à 38° une poule de 1435 gr. de T. 41,7; elle ne pesait plus que 1330 au bout de 48 h.; sa température était de 43,5.

Ici encore nous avons obtenu l'hémolyse beaucoup plus tôt, car avec le sérum de poule non chauffée elle apparut à la 4^{me} goutte, avec le sérum de poule chauffée à la 2^{me} goutte.

Expérience VII.

Nous avons introduit à l'étuve à 39° une poule de 1450 gr. de T. 41,0; elle ne pesait plus au bout de 24 heures que 1250 gr. Sa temp. était de 42,7.

Le lapin pesait 1600 gr.

On obtint l'hémolyse avec le sérum de poule non chauffée à la 5^{me} goutte.

Expérience VIII.

Nous avons mis à l'étuve à 39,5 une poule de 1915 gr. et de T. 51,2. Elle ne pèse plus au bout de 24 heures que 1620 gr., sa T. est 43,1; la poule est très fatiguée. Le lapin pèse 1450 gr. L'hémolyse complète apparut avec la 3^{me} goutte avant le chauffage de la poule et avec la 1/2 goutte de sérum de la poule chauffée.

C'est ainsi que dans toutes nos expériences des 2 groupes les résultats obtenus ont été identiques; le chauffage augmente le pouvoir hémolytique du sérum.

3^{me} groupe.

Nous avons voulu voir si le sérum chauffé *in vitro* atteint aussi un pouvoir hémolytique plus accentué, et c'est pour cette raison que nous avons entrepris une série d'expériences avec le sérum de poule chauffé à l'étuve à 42°. Nous avons rempli de sérum un tube en verre et nous l'avons placé à l'étuve pendant 6 heures. Nous avons obtenu des résultats identiques à ceux avec le sérum de poule chauffée à l'étuve; ici encore le chauffage augmente le pouvoir hémolytique du sérum à l'égard des globules rouges du lapin.

4^{me} groupe.

Nous prenions ici soit les globules rouges d'un lapin chauffé et le sérum de pigeon, soit inversement.

Les expériences préparatoires indiquèrent que le sérum du même lapin dissout les globules rouges de 2 pigeons différents d'une manière différente; les oscillations sont cependant minimes. L'hémolyse se produisait cependant plus tôt si nous prenions pour notre expérience les globules rouges d'un pigeon tenu à l'étuve; elle se produisait plus lentement avec les globules rouges d'un pigeon tenu dans la cage.

Ajoutons que l'étuve produisait sur le pigeon une influence identique à celle qu'elle produisait sur la poule. Le pigeon perdait de poids; sa température s'élevait.

Les expériences faites avec les lapins chauffés à l'étuve démontrèrent aussi que le chauffage augmente le pouvoir hémolytique de leur sérum à l'égard des globules rouges du pigeon.

Conclusion.

Nous voyons donc dans toutes nos expériences que le chauffage augmente l'activité hémolytique du sérum en affaiblissant en même temps la résistance des globules rouges.

Nous nous faisons un plaisir, en finissant ce travail, d'exprimer nos remerciements au chef du Laboratoire, le Docteur Georges Brunner, pour les précieux conseils qu'il nous a donnés au cours de nos expériences.

Travaux consultés.

UGHETTI : *Das Fieber*.

LISSAUER : *Sur les propriétés hémolytiques du sérum chez les animaux refroidis et chauffés* (Arch. f. Hygiène 1907, t. 63, 4, p. 331-38.

HAYEM : *Du sang et de ses altérations anatomiques*. Paris.

BREITENSTEIN : *Beitrag zur Kenntniss der Wirkung kühler Bäder auf d. Kreislauf gesund. u. Fieberkranke*. Arch. f. Exp. Path. Bd. 37, 1896.

COHNHEIM : *Vorlesungen über allg. Path.* Berlin, t. II.

FRIEDLÄNDER : *Ueber Änderung der Zusammensetzung des Blutes durch thermische Eingriffe*. Blätter f. kl. Hydrother. 1896, VII, 2, Seite 21.

NAUNYN : *Beiträge zur Fieberlehre*. Arch. f. anat. physiol. Wissensch. med. 1870, Bd. I, S. 159-179.

WINTERNITZ : *Neue Untersuchungen über Blutveränd. unter thermischen Eingriffen*. Blätter f. klin. Hydrother. 1893 II, 1894 April et 4 S. 66.

PODWYSOCKY : *Pathologie générale* (en russe).

TWORKOWSKI : *Sur l'influence du chauffage du corps sur la morphologie du sang*. Thèse 1900 (en russe).

KROEHL : *Allgemeine Pathologie*.

MELTZER : *Haemolysis stud. from the Depart of pathol. of the col. of phys. and surg. Columbia Univ.* Vol. VIII, 1901-2.

CARDUCCI : *Contribution à l'étude de l'hémolyse polycl. dér. prat.* Fasc. 25.

CLAUDE BERNARD : *La chaleur animale*. Paris.

Varsovie, juillet 1909.



759304





ST



114781

